

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

Abstract

The emergence of bacterial resistance and the lack of new antibiotics in the pipeline represent a public health priority. Maximizing the quality of antibiotic prescriptions is therefore of major importance in terms of adequate preparation and administration modalities. Adequate preparation prevents the inactivation of antibiotics and is a prerequisite to maximizing their efficacy (taking into account the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship) and to minimizing their toxicity. Many antibiotic guidelines address the choice of drugs and treatment duration but none of them exclusively address preparation and administration modalities. These guidelines are based on the available literature and offer essential data for a proper antibiotic preparation and administration by physicians and nurses. They may lead to a better efficacy and to a reduced antibiotic resistance. Such guidelines also contribute to a proper use of drugs and improve the interaction between inpatient and outpatient care for a better overall management of patients.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

Résumé

Le développement de la résistance bactérienne, associée à la pénurie de nouveaux antibiotiques, est devenue une menace majeure pour la santé publique. Cela impose d'optimiser la qualité de la prescription des antibiotiques en termes de modalités de préparation afin d'éviter leur inactivation avant administration, mais également en termes d'administration afin d'optimiser leur efficacité (par la prise en compte de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique) et de limiter les incidents de perfusion. Si beaucoup de recommandations ont été élaborées pour le choix et la durée des antibiothérapies, il n'existe pas encore de référentiel portant exclusivement sur les modalités de préparation et d'administration des antibiotiques. L'outil présenté dans ce travail, issu des sources d'information disponibles, met à la disposition des prescripteurs et du

[◇] Retrouvez la version française de ces recommandations disponible en PDF, en accès libre en ligne.

* Corresponding author.

E-mail address: remy.gauzit@cch.aphp.fr (R. Gauzit).

personnel soignant des données essentielles à une bonne préparation et à l’optimisation des modalités d’administration des antibiotiques, concourant à une meilleure efficacité thérapeutique et à une limitation de la résistance. Il contribue à l’amélioration de la qualité de l’usage du médicament et à l’amélioration des échanges d’informations entre la ville et l’hôpital pour une meilleure prise en charge globale des patients.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS.

1. English version

Four major advances have recently been observed in the field of medical practice related to antibiotic treatment:

- prescriptions are now more appropriate thanks to an increased awareness of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship [1]. Pharmacokinetics refers to the study of a drug concentration evolution over time and pharmacodynamics to the study of a drug effect evolution according to its concentration. The PK/PD relationship refers to the evolution of a drug effect over time. The increased awareness of the PK/PD relationship led to administering some antibiotics by prolonged or continuous infusions or to increasing daily doses [2];
- a greater number of patients are now receiving outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT), usually for an extended period of time. OPAT allows for an early hospital discharge, which in turn reduces associated costs and improves the patient’s quality of life. Essential criteria must be met for patients to receive OPAT [3]:
 - patients must have a dedicated venous line and incompatibilities as well as drug-drug interactions must be taken into consideration,
 - a limited number of drug administrations per day with a concern relating to inadequate concentrations and/or prolonged conservation of devices prepared beforehand or once a day,
 - multiple infusion options (intermittent intravenous administration, prolonged or continuous infusion) and multiple infusion devices (syringe pump, infusion by gravity-fed device, volumetric infusion pump, elastomeric pump) (Fig. 1): the choice of infusion option or device depends on the stability of the solution at room temperature or at body temperature (elastomeric pumps), on the volume of the solution, on the drug stability inside the container, etc. Each device presents advantages and disadvantages (Fig. 1). Elastomeric pumps are rather used for outpatient care (greater patient autonomy and flexibility in nursing visits) while gravity-fed infusion devices and volumetric infusion pumps are mostly used for home-based treatment (preset sequential administrations and bolus administrations);





Device	Infusion rate control	Advantages	Disadvantages	Margin of error	
Gravity-fed infusion device	Gravity induced by the high position of the fluid The infusion rate is regulated by the infusion tubing compression using a roller clamp or rotary regulator	Easy to use Affordable	No accurate adjustment Infusion rate instability	20-40%	
Syringe pump	Steady pressure on the syringe piston at an infusion rate depending on the pre-set rate	High infusion rate accuracy Interesting for precise dosing control, suited for slow infusion rate and for agents requiring a very specific infusion rate Pressure warning	Dilution volume limited to 50 mL	3%	
Volumetric pump	Infusion rate ensured by a pump located between the reservoir and the tubing extremity	Alarms Maintains the vein open Potential sequential and bolus administration Suited for large infusion volume	Be aware of the product’s stability when used on the sequential mode because the solution is only prepared once every 24 hours	5%	
Elastomeric infusion pump	Device cannot be pre-set Continuous rate enabled by a reservoir bag containing the solution to administer and consisting of: - An elastomeric membrane providing energy; - A pre-set flow regulator. The choice of elastomeric pump depends on the prescribed infusion rate and on the infusion duration.	Positive pressure at the end of the infusion (preventing the risk of catheter-related thrombosis) Suited for large infusion volume Allows for prolonged/continuous infusions AND for short duration infusions (30-60 mins)	Flow rate precision depends on the solution viscosity and on the temperature	15%	

Fig. 1. Existing infusion devices.

- fewer medication errors are now made with the computerization of prescriptions. Prescription computerization has indeed become essential for a proper use of drugs. Solvent, dilution volume, and infusion rate and duration must be specified, either with ad hoc written prescription or using predefined guidelines based on a specific configuration;
- availability of agents depending on the prescription and administration settings: half of the frequently used agents are available at community pharmacies while the other half is restricted to a hospital use. A few hospital-use-only agents can be issued to outpatients by hospital pharmacies (i.e. when prescribed by a hospital physician). For instance, community pharmacists cannot dispense piperacillin but they can dispense the combination piperacillin + tazobactam. Outpatients can thus only receive a piperacillin-based antibiotic therapy if they are receiving a home-based treatment.

Intravenous antibiotics are available in ready-to-use solution or powder forms to be reconstituted and diluted before the intravenous administration. Preparation processes require a good knowledge and control of many physical and chemical parameters to ensure treatment efficacy;

- stability is defined by the solution ability to retain at least 90% of the initial active ingredient concentration. The main characteristics of the drug remain the same or are just slightly modified and the risk of potentially toxic degradation product formation is low. The therapeutic index thus remains very good. The following factors may influence the stability of a drug solution: concentration of the solution, pH, temperature, oxygen, light, container/solution interactions, properties of the active ingredient/solvent/diluent. Every presentation is unique and those factors must be analyzed on a case-by-case basis.

For ceftazidime, for instance, a spontaneous hydrolysis of the drug's beta-lactam ring occurs in aqueous media. The hydrolysis is responsible for the production of pyridine, a toxic derivative whose concentration must not exceed 1.1 mg/mL. The production of pyridine is time-, concentration-, and temperature-dependent. The results of some studies revealed that, for a maximum ceftazidime concentration of 83 mg/mL, the 1.1 mg/mL concentration of pyridine was not reached after 24 hours at room temperature. Pyridine concentration was, however, higher than 1.1 mg/mL after 11 hours at 37 °C [4–6];

- the quantity of solute dissolved in a solvent determines concentration, while the maximum quantity of solute that can be dissolved per part of solvent determines solubility. A high concentration, very close to solubility and as a consequence to saturation concentration, is theoretically less stable as precipitates are more likely to appear. A high dilution may also modify the stability of the drug;
- there might be incompatibilities between drugs when they are concomitantly administered using a single lumen catheter. This is quite problematic with prolonged or continuous infusions (making it difficult to use a single lumen catheter). Some of those incompatibilities may be easily observed by noticing any physical change (color change, precipitation that can lead to deposits in organs). However, others are not

perceptible as they are chemical phenomena (hydrolysis or oxidation-reduction reaction due to pH modification) but they can lead to treatment inefficacy and/or toxicity. Other incompatibilities than the ones mentioned in the tables can occur. It is therefore strongly recommended not to mix several drugs in the same container (intravenous bag, syringe) or intravenous (IV) lines. It is also strongly recommended to use distinct venous lines for prolonged or continuous antibiotic administration. A dedicated venous line must, for instance, be used when administering vancomycin as the agent is incompatible with many other drugs [7]. However, such measure cannot be implemented in patients who only have a single lumen catheter;

- osmotic concentration, which should be almost similar to blood concentration for tolerance reason, defines an isotonic solution. High osmotic concentrations may cause venous toxicity, extravasation, and diffusion;
- the risk of microbiological contamination in case of extended conservation of the preparation must be taken into account. Stabilities indicated in the tables correspond to data obtained in physical and chemical stability studies but they do not take into consideration the risk of contamination. From a microbiological point of view, it is recommended to use the solution as soon as it is ready. If the product is not immediately used after the reconstitution/dilution stage, the user is solely responsible for guarantying the drug's conservation conditions. Yet, the product should not be used more than 24 hours after its preparation, especially if it has been prepared in uncontrolled asepsis conditions.

Antibiotic preparation and administration quality depends on the physicians' prescription quality whose knowledge of preparation modalities and stability parameters is lacking. Sources of information are indeed lacking or are often incomplete and/or difficult to access. Very few summaries of product characteristics provide all necessary information.

There is currently no formal French recommendation on the preparation, stability, conservation, and administration modalities of injectable antibiotics. Such recommendations are, however, essential to avoid playing God. They are needed to limit medication errors and ensure a safe medication process.

Our aim was to put forward recommendations on preparation and administration modalities for injectable antibiotics. We particularly wanted to focus on prolonged/continuous infusions as they are associated with a more restricted use because of physical/chemical stability and drug incompatibility reasons.

1.1. Method

We set up a working group consisting of five infectious disease physicians, who are members of the GRIF (Groupe des référents d'Ile-de-France), and three hospital pharmacists.

We used the following sources of information to develop those guidelines:

- preparation and administration guides for injectable antibiotics that had already been provided by various professional groups:
 - Regional Observatory of Drugs, Medical Devices and Therapeutic Innovations for the Centre Val-de-Loire region (French acronym OMEDIT) [8],
 - guidelines issued by the teaching hospitals of Geneva, Switzerland [9];
- summary of product characteristics of the existing marketing authorization descriptions [10];
- Thériaque: a medication database [11];
- Stabilis: European database on drug stability [12];
- a literature review of injectable antibiotic stability performed on PubMed.

Particular attention was paid to time-dependent antibiotics (beta-lactams, glycopeptides), clindamycin, and aminoglycosides as their administration modalities (prolonged or continuous infusion, or administration of a single daily dose) may be more challenging because of their physical and chemical properties and/or stability once prepared.

1.2. Results

Our data comes from studies that vary in terms of methods and results. Some studies were conducted by pharmaceutical laboratories while others were conducted by hospital pharmacists and practitioners.

Priority was given to data extracted from the summaries of product characteristics and to studies detailing concentrations, solvents, containers, dosing methods, and degradation products. We also gave priority, whenever possible, to data obtained from independent pharmacological or pharmacological/clinical studies instead of data coming from studies performed by the pharmaceutical industry.

For each injectable antibiotic, the following data is detailed in Fig. 2:

- the name of the medicinal product (first letter in capital letter) and its chemical name (in lowercase);
- how the drug should be reconstituted (solvent to be used);
- the dilution to perform infusions (solvent choice and the appropriate volume for the optimal stability);
- stability over time according to temperature and concentration after dilution;
- the potential intravenous routes of administration (direct intravenous route, intermittent infusion – whether or not prolonged, and continuous infusion);
- the various parenteral administration devices (infusion device, syringe pump, pump, elastomeric pumps);
- practical modalities for an intermittent administration.

Figs. 3 and 4 detail the optimal antibiotic preparation and administration modalities for prolonged or continuous infusions in hospital and outpatient settings.

1.3. Discussion

On the basis of available data, achieving antibiotic preparation standards and maximizing their administration modalities often seem to have conflicting requirements. Having to take into consideration the agent's stability and physical/chemical parameters, the daily number of required preparations, and the type of devices used may be incompatible. For non-stable agents, a short duration infusion is not an issue (direct or slow infusion). However, products must be prepared right before being administered. Simultaneously preparing several elastomeric infusion pumps for the day or using a volumetric pump with a sequential bolus administration and with only one preparation per day is not possible. The greater the stability, the more flexible we can be in the preparation and infusion process (regardless of the device used). This is why outpatient and hospital care should be coordinated.

The working group noticed that daily prescriptions did not always comply with literature data. Piperacillin-tazobactam was usually prepared and administered as recommended. However, many other antibiotics were not adequately prepared and administered:

- aminoglycosides: the guidelines and recommendations that we had specified that gentamicin had to be diluted at a maximum concentration of 1 mg/mL for unclear reasons. It is currently recommended to increase the dose of gentamicin to 5 mg/kg/day and even to 8 mg/kg/day for suspected or documented infections caused by Gram-negative bacilli. For a patient weighing 70 kg, this amounts to 560 mg to be diluted in 560 mL and administered within 30 minutes. This route of administration cannot be used with patients presenting with an altered cardiac function. We therefore looked for other data and were able to approve a final 10 mg/mL gentamicin concentration in the infusion solution. Such final dilution allows for a substantial reduction in the volume to administer within 30 minutes [8,9,13,14];
- vancomycin: widely used with a central or peripheral venous catheter, depending on indications, and increasingly used by continuous infusion, the total dose of vancomycin is administered with an electric syringe pump over 24 hours or divided into two doses administered over 12 hours. On the basis of this information, two problems arise:
 - the central venous catheter tolerates a maximum concentration of 85 mg/mL but the peripheral venous catheter cannot tolerate a concentration > 5 mg/mL (hence the need for large infusion volume). This is due to the product's high acidity at that concentration, which leads to substantial venous toxicity,
 - an independent venous line is mandatory as vancomycin is incompatible with many other agents. Patients with a single lumen catheter therefore cannot receive vancomycin.

This data must lead to a re-assessment of current vancomycin prescription modalities, whether in terms of preparation or administration [7–9,12,15–17].

The guidelines that we put forward are not exhaustive. However, they must help implement standardized injectable

Antibiotic INN	Reconstitution	INTERMITTENT INFUSIONS			OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION		Comments	Dispensation ^a	Reference
		Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion	Elastomeric infusion pump			
Medicinal product Presentation	Solvent, volume	Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion	Elastomeric infusion pump			
amikacin Amiklin® 50 / 250 / 500 / 1,000 mg	Sterile water 1 mL / 50 mg 2 mL / 250 mg 4 mL / 500 mg 5 mL / 1,000 mg	NaCl 0.9%, Glucose 5% 20 mg / mL max (500 mg in 25 mL)	24 hrs at 25°C Immediate administration	30-minute infusion No DIR ^c nor SC route Potential IM administration, to be avoided	Not useful	YES if 30-minute infusion	Peak 30 mins after the end of the infusion Residual if duration > 5 days or renal failure Nephrotoxicity Ototoxicity	C	8,9
Amoxicillin Ciamoxyl® 500 mg / 1 / 2 g	Sterile water 20 mL / 1 g if IV 5 mL / 1 g if IM	NaCl 0.9% Max 20 mg / mL (1 g in 50 mL)	NaCl 0.9% at 25°C 20 mg / mL: 8 hrs	DIR (3-4 mins): max 1 g SII ^d (30-60 mins): max 2 g for adult patients 50 mg / kg for children Potential IM administration	Continuous IV with an infusion pump over 8 hrs x3/day	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Hyper-hydration if > 2 g / infusion (crystaluria) Altered stability due to glucose 5%	H	12,13,18
amoxicillin + clavulanic acid Augmentin® 500 mg - 50 mg 1 g / 100 mg 1 g / 200 mg 2 g / 200 mg	Sterile water NaCl 0.9% 20 mL / g	NaCl 0.9% only Max 20 mg / mL 1 g / 200 mg in 50 mL	Immediate administration	DIR (3-4 mins): max: 1 g / injection for adults 25 mg / kg / injection for children SII (30-60 mins): max: 2 g / injection for adults 50 mg / kg / injection for children End infusion maximum 60 mins after dilution	None – stability issues	YES if 30-minute infusion	Maximum dose of clavulanic acid for adults 200 mg / injection 1,200 mg / day If glucose solution infusion, clamp the IV bag before injecting the antibiotic	C	8,12,13
aztreonam Azactam® 1 g	Sterile water 3 mL if IM 10 mL if IV Shake before use	NaCl 0.9% 100 mg / mL max (viscosity) (1g in 10 mL)	At 100 mg / mL >24 hrs at 25°C	DIR (3-4 mins) SII (30-60 mins) Potential deep IM route	YES Continuous IV with an electric syringe	YES		C	12,13, 19-22
cefazolin Cefazoline 500 mg / 1 g / 2 g	Sterile water 2.5 mL for 1 g	NaCl 0.9%, Glucose 5% Max 100 mg / mL (1g in 10 mL)	100 mg / mL 24 hrs at 25°C	DIR (3-4 mins) SII (30-60 mins) Potential deep IM route	YES Continuous IV with an electric syringe	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Continuous indication for bone infections and endocarditis	H	8,9,23-26

Fig. 2. Preparation and prescription modalities for antibiotics.

a: according to the French legislation, C = dispensed by community pharmacy; H = dispensed by hospital pharmacy; HA = can be dispensed by hospital pharmacy for ambulatory use; b: stability duration after dilution corresponds to physical/chemical stability studies and are presented by way of illustration only. From a microbiology point of view, the product should be used immediately after preparation. If the product is not used immediately after reconstitution/dilution, the user is solely responsible for guaranteeing the drug's conservation conditions. Yet, the product should not be used more than 24 hours after its preparation, especially if it has been prepared in uncontrolled asepsis conditions; c: DIR: direct venous route; d: SII: slow intravenous infusion; e: CVC = central venous catheter; f: vancomycin is most often used at higher concentrations. This implies that there will be no major side effect with a continuous administration using an electric syringe pump (replaced twice/day – up to 80 mg/mL on CVC). Such a use cannot, however, be formally recommended as its safety has not been scientifically confirmed; The loading dose must be administered over an hour (minimum) to prevent any "red man syndrome"; continuous vancomycin infusions must be done on a dedicated venous line because of numerous incompatibilities; g: PVC = peripheral venous catheter [18–56].

Antibiotic INN	Reconstitution	INTERMITTENT INFUSIONS			OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION		Comments	Dispensation ^a	Reference
		Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion	Elastomeric infusion pump			
Medicinal product Presentation	Solvent, volume	Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion	Elastomeric infusion pump			
cefepime Axepim® 500 mg / 1 g / 2 g	IM: 3 mL Sterile water or lidocaine 0.5 or 1% IV: 10 mL NaCl 0.9% or Glucose 5% or Sterile water 1 g / 10 mL	NaCl 0.9%, Glucose 5% 50 to 100 mg / mL max (1g in 10 mL)	8 hrs at 25°C	DIR (3-4 mins) SII (30-60 mins)	YES Continuous IV with an electric syringe over 8 hrs x 3/day or prolonged infusion	YES if 30-minute infusion	Degradation products (unknown toxic effect) if infusion or storage duration > 8 hrs	C	12,19-21, 27-30
cefotaxime Ciaforan® 500 mg / 1 g	IV: Sterile water 10 mL / g IM: 4 mL lidocaine 0.5%	NaCl 0.9%, Glucose 5% 20 mg / mL max (1g in 50 mL)	24 hrs at 25°C	DIR (3-4 mins) SII (30-60 mins) Potential deep IM route	YES Continuous IV with an infusion pump over 12 hrs x2/day	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Altered stability with a concentration >20 mg / mL: no continuous IV with an electric syringe pump	H	9,13,31-34
cefoxitin Cefoxitine 1 g / 2 g	Sterile water 10 mL / 1 g 10 mL / 2 g	NaCl 0.9% 100 mg / mL max (1g in 10 mL)	24 hrs at 25°C	DIR (3-5 mins) SII (30-60 mins)	YES	YES		HA	8,9,12,35
ceftazidime Fortum® 500 mg / 1 g / 2 g	Transfer kit Sterile water 1mL / 250 mg 2 mL / 500 mg 3 mL / 1 g 10 mL / 10 g	NaCl 0.9%, Glucose 5% 80 mg / mL max (higher: pyridine production at toxic levels) 2g in 25 mL	8 hrs at 25°C	SII (30-60 mins)	YES Continuous IV with an electric syringe pump or with a volumetric pump over 8 hrs x3/day 80 mg / mL max	YES Over 8 hrs x3/day 80 mg / mL max	If continuous administration, do not use Fortumset® (too large dilution volume) Production of pyridine (toxic degradation products) > 1mg / mL, regardless of the temperature if concentration >80 mg / mL and duration ≥ 8 hrs	C	5,6,8,9,12 20,25,26 36
ceftriaxone Rocéphine® 500 mg / 1 g / 2 g	-IM: 4 mL Sterile water -SC: 3.5 mL Sterile water , NaCl 0.9%, Glucose 5% - DIR or infusion: 10 mL Sterile water	NaCl 0.9% or Glucose 5% 50 mg / mL max 2 g in 40 mL minimum	Immediate use	SC route IM route DIR (3-4 mins) SII (30 mins)	NO Not useful	YES if 30-minute infusion		C	12,25,36
ciprofloxacin Ciflox® 200 mg / 100 mL 400 mg / 200 mL	Ready-to-use solution Do not store IV bags in the fridge	Ready-to-use solution or possibility to mix it with NaCl 0.9% or Glucose 5%	Immediate use To be protected from light Do not store IV bags in the fridge	IV infusion: 30 mins (60 mins for children) for 200 mg 60 mins for 400 mg	NO Not useful	NO Ready-to-use bags (do not transfer into an elastomeric infusion pump)		C	8,12
clarithromycin Zeclar® 500 mg	Sterile water compulsory 10 mL	NaCl 0.9%, Glucose 5% 500 mg in 250 mL	24 hrs in the fridge 6 hrs at 25 °C	60-minute infusion No IM route	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Venous toxicity	H	8

Fig. 2. (Continued)

Antibiotic INN	Reconstitution	INTERMITTENT INFUSIONS			OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION		Comments	Dispensation ^a	Reference
		Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion	Elastomeric infusion pump			
dindamycin Dalacine [®] 600 mg / 4 mL 900 mg / 6 mL	Ready-to-use solution	NaCl 0.9%, Glucose 5% 60 mg / mL max (600 mg in 10 mL)	24 hrs at 25°C	IV infusion: 600 mg in 50 mL 20-minute infusion minimum Infection rate: 30 mg/min maxi Do not exceed 1,200 mg / hour Potential IM route if < 600 mg	Yes Continuous with an infusion pump	No Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Do not administer to children < 30 days Potential indication as a continuous infusion for bone and joint infections	H	7,8,11,13,3 5-38 8,9,12,14 36-40
doxacillin Orbéline [®] 1 g	Sterile water NaCl 0.9% Glucose 5% 20 mL	Glucose 5% 50 mg / mL max (1 g in 20 mL)	50 mg / mL 24 hrs at 25°C	60-minute IV infusion	Yes Continuous with an infusion pump (volume)	No Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Stability altered by normal saline	H	10,12,41
daptomycin Cubicin [®] 350 / 500 mg	NaCl 0.9% only 7 mL / 350 mg 10 mL / 500 mg	NaCl 0.9% only 500 mg in 50 mL	12 hrs at <25°C	DIR (2-3 mins) SII (30 mins)	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Do not shake Leave to stand for 10 minutes after reconstitution	H	8
ertapenem Invanz [®] 1 g	Compulsory Sterile water or NaCl 0.9% 1 g in 10 mL Shake before use	NaCl 0.9% only 20 mg / mL max (1 g in 50 mL)	6 hrs at 25°C	30-minute IV infusion	NO Not useful	YES if 60-minute infusion		C	8
erythromycin Erythrocin [®] 500 mg / 1 g	Sterile water 10 / 500 mg 20 mL / 1 g Shake before use	NaCl 0.9%, Glucose 5% 500 mg in 100 mL	12 hrs at 25°C	1-hour IV infusion minimum 1-hour injection of a quarter of the daily dose every 6 hrs No DIR, no IM route	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Venous toxicity Potential arrhythmia	H	8
fosfomicin Fosfocine [®] 1 g / 4 g	Solvent provided Sterile water 10 mL / 1 g 20 mL / 4 g	NaCl 0.9%, Glucose 5% 4 g in 250 mL	24 hrs at 25°C	4-hour IV infusion (1 g / hour) No DIR, no IM route	YES Prolonged infusion over 4hrs	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Sodium content: 0.33 g/g of fosfomicin	H	8
gentamicin Gentalline [®] 40-80-160 mg	Ready-to-use solution	NaCl 0.9%, Glucose 5% 10 mg / mL max (100 mg in 10 mL)	24 hrs at 25°C	No DIR SII 30 mins No SC route (risk of necrosis)	NO Not useful	YES if 30-minute infusion	Peak 30 mins after the end of the infusion Residual if duration > 5 days or renal failure	C	8,9,13,14
imipenem + cilastatin Tienam [®] 250 / 500 mg	NaCl 0.9% Glucose 5% 10 mL / 250 mg 20 mL / 500 mg	NaCl 0.9 %, Glucose 5% 8 mg / mL max (solubility) 500 mg in 100 mL	2-3 hrs at 25°C	No DIR SII 20-30 mins for 250-500 mg 40-60 mins for 1 g	NO Stability issues	YES if 30-60-minute infusion	Increase infusion duration if high dose or nausea A continuous infusion is not recommended Available in IM form	C	8,9,12,13,2 1 42

Fig. 2. (Continued)

Antibiotic INN	Reconstitution	INTERMITTENT INFUSIONS			OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION		Comments	Dispensation ^a	Reference
		Solvent, volume	Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion			
levofloxacin Tavanic® 250 mg / 50 mL 500 mg / 100 mL	Ready-to-use solution	Ready-to-infuse solution	Keep the solution at 25°C To be protected from light in its original package	1 or 2 infusions / day SII only Infusion duration > 60 mins for 500 mg / 100mL 30 mins for 250 mg / 50 mL	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	H	8	
linezolid Zyvoxid® 600 mg / 300 mL	Ready-to-use solution	Ready-to-infuse solution	Immediate use	30 to 120-minute IV infusion	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	H	8	
meropenem Meronom® 1 g	Sterile water 20 mL / 1 gr	NaCl 0.9% 40 mg / mL max (stability) (1 g in 25 mL)	6 hrs at 25°C	Shake the reconstituted solutions before use DIR (5 mins) SII (15-30 mins)	NO Concentration- dependent activity	YES if 30-minute infusion	Not recommended for continuous infusion because of PK/PD modification Altered stability due to glucose 5%	C	8,9,12,20,2 1 42-48
metronidazole Flagyl® 500 mg / 100 mL	Ready-to-use solution	Ready-to-infuse solution	To be protected from light	SII (30-60 mins) for 500 mg	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	H	8	
ofloxacin Oflozet® 200 mg / 40 mL	Ready-to-use solution	Ready-to-infuse solution	To be protected from light	30-minute IV infusion only	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	H	8	
penicillin G 1 and 5 MIU	Sterile water 1 MU / 2 mL 5 MU / 5 mL	NaCl 0.9% 100,000 IU / mL (1 MIU in 10 mL) (5 MIU in 50 mL)	12 hrs at 25°C	No slow intermittent infusion for PK/PD reasons and increased toxicity	YES Continuous with an infusion pump	YES Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	Do not exceed 50 MIU / day for adults 20 MIU / day for children	H	8,9,12 49-51
piperacillin Pipéracilline 1 / 2 / 4 g	Sterile water 2 mL / 1 g	Glucose 5%, NaCl 0.9% 128 mg / mL max (viscosity) (4 g in 50 mL)	24 hrs at 25°C	SII 30 mins	YES Prolonged infusion	NON Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	If IM, never > 2 gr per injection site	H	7,8,11,20,3 4,52
piperacillin + tazobactam Tazocilline® 2 g / 250 mg; 4 g / 500 mg	NaCl 0.9% or Sterile water 10 mL / 2 g 20 mL / 4 g	NaCl 0.9%, Glucose 5% 128 mg / mL max (viscosity) 4 g in 50 mL	>24 hrs at 25°C	SII 30 mins	YES Prolonged infusion	YES		C	8,9,12, 19-21,53

Fig. 2. (Continued)

Antibiotic INN	Reconstitution	INTERMITTENT INFUSIONS			OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION		Comments	Dispensation ^a	Reference
		Solvent, volume	Solvent Optimal final concentration for IV infusion (dilution volume)	Stability ^b	Administration	Continuous IV with an electric syringe pump, a volumetric pump, or prolonged infusion			
Medicinal product Presentation									
rifampicin Rifadine® 600 mg 10-20 mg/kg/day	Compulsory Solvent provided Sterile water 10 mL	Glucose 5% 600 mg in 250 mL	4 hrs maximum Best to use it immediately	No DIR SII (1 hour and a half)	NO Not useful	YES if 30-minute infusion	Venous toxicity	C	8
spiramycin Rovamycine® 1.5 MIU	Sterile water 4 mL	Glucose 5% 100 mL minimum	Immediate use	SII (1-hour)	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use		H	8
sulfamethoxazole + trimethoprim Bactrim® 400 mg / 80 mg	Ready-to-be-diluted solution	NaCl 0.9%, Glucose 5% 1 vial / 125 mL Shake well before use	Immediate use	IV infusion = 1 hour Infusion must be completed 6 hrs after dilution at the latest No DIR	NO Not useful	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use	If fluid restriction: 1 vial / 5 mL (stable for 2 hrs) or not diluted via CVC Prevention of phlebitis: CVC if available	H	8
Teicoplanin Targocid® 100 / 200 / 400 mg	Solvent provided: Sterile water 1.8 mL / 3.2 mL	NaCl 0.9%, Glucose 5% 50-100 mL Slowly add solvent by rolling the vials in-between your hands to avoid foam formation	24 hrs at 25°C	Short DIR 1 min; 30-minute IV infusion; Potential IM route	NO Not useful	YES if 30-minute infusion	If foam appears during reconstitution, leave the solution to stand until complete disappearance of the foam Serum level monitoring	HA	8
temocillin Negaban® 1 g	Solvent Sterile water 20 mL	WFI 80 mg / mL max	24 hrs at 25°C Ongoing stability studies for other solvents	Slow DIR (3-4 mins) SII (30-40 mins)	YES Continuous	Not yet available		H	54,55
ticarcillin Ticarpen® 5 g	Sterile water 5 g / 25-30 mL	NaCl 0.9%, Glucose 5% 100 mg / mL max (5 g in 50 mL)	24 hrs at 25°C	Slow DIR: 2 g at a time max SII (20 to 30 mins) Potential IM route: 2 g max at a time	Yes	YES if 30-minute infusion		C	8,9,12,56
tigecycline Tigacyl® 50 mg	Glucose 5% or NaCl 0.9% 5.3 mL	Glucose 5%, NaCl 0.9% 1 mg / mL max 50 mg in 100 mL	24 hrs at 25°C	SII (30 to 60 mins)	NO	NO Cannot be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use		H	8
tobramycin Nebcin® 25 mg / 2.5 mL 75 mg / 1.5 mL 100 mg / 2 mL	Ready-to-use solution	NaCl 0.9%, Glucose 5% 100 mL	No data available Immediate use	SII (30 mins)	NO Not useful	YES if 30-minute infusion		C	8
vancomycin Vancomycine 125 / 250 / 500 mg / 1 g	Compulsory Sterile water 10 mL → 125-250- 500 mg 20 mL → 1 g	NaCl 0.9%, Glucose 5% Max*: 80 mg / mL on CVC [†] Max*: 5 mg / mL on PVC [‡]	>24 hrs at 25°C	Discontinuous IV infusion (1 hour minimum) in 3 or 4 injections. Maximum flow rate 10 mg / minute No DIR, no IM route (risk of necrosis)	YES Continuous with an infusion pump	NO No adequate pump for the volume used	A dedicated venous line is compulsory (incompatibilities) Large infusion volume, do not use electric syringe pump	HA	7-9,15-17

Fig. 2. (Continued).

AGENT	MAXIMUM CONCENTRATION AFTER DILUTION	DILUTION SOLUTE	DAILY DOSE PRESCRIBED	DILUTION AND ADMINISTRATION	COMMENTS
CONTINUOUS IV WITH AN ELECTRIC SYRINGE PUMP /VOLUMETRIC PUMP					
PENICILLIN G Volumetric pump	100,000 U/mL	NaCl	20 MU	2 infusions of 10 MU in 100 cc over 12 hrs	Stable for 12 hrs at 25°
	100,000 U/mL	NaCl	30 MU	2 infusions of 15 MU in 150 cc over 12 hrs	Stable for 12 hrs at 25°
	100,000 U/mL	NaCl	40 MU	2 infusions of 20 MU in 200 cc over 24 hrs	Stable for 12 hrs at 25°
AMOXICILLIN* Volumetric pump	20 mg/mL	NaCl	6 g	3 infusions of 2 g in 100 cc over 8 hrs, i.e. 2 g in 100 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 25°
	20 mg/mL	NaCl	9 g	3 infusions of 3 g in 150 cc over 8 hrs, i.e. 3 g in 150 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 25°
	20 mg/mL	NaCl	12 g	3 infusions of 4 g in 200 cc over 8 hrs, i.e. 4 g in 200 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 25°
CLOXACILLIN Volumetric pump	50 mg/mL	Glucose 5%	6 g	1 infusion of 6 g in 120 cc over 24 hrs, i.e. 6 g in 120 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 23°
	50 mg/mL	Glucose 5%	8 g	1 infusion of 8 g in 160 cc over 24 hrs, i.e. 8 g in 160 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 23°
	50 mg/mL	Glucose 5%	10 g	1 infusion of 10 g in 200 cc over 24 hrs, i.e. 10 g in 200 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 23°
	50 mg/mL	Glucose 5%	12 g	1 infusion of 12 g in 240 cc over 24 hrs, i.e. 12 g in 240 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 23°
TEMOCELLIN Electric syringe pump	80 mg/mL	Sterile water**	6 g	1 syringe of 6 g over 24 hrs, i.e. 6 g in a syringe of 48 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at room temperature
TICARCILLIN Electric syringe pump	100 mg/mL	NaCl	15 g	3 syringes of 5 g over 8 hrs, i.e. 5 g in each syringe of 48 cc, over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at 24°
PIPERACILLIN Electric syringe pump	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	12 g	3 syringes of 4 g over 8 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at 24°
	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	16 g	4 syringes of 4 g over 6 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 6 hrs x4/day	Stable for 24 hrs at 24°

Fig. 3. Hospital antibiotic administration by prolonged/continuous infusion.

Each drug must be administered on a dedicated venous line. Prescribers must otherwise check that co-administration can be done. Switching from continuous administration to prolonged infusion (3–4 h) is possible in order to use the venous line for other administrations if incompatibilities arise. A loading dose must be administered before any continuous or prolonged administration. *Highly susceptible agent when used in other conditions than the ones mentioned in the table (especially in terms of temperature and dilution solute); **Ongoing stability studies in solvents other than sterile water (NaCl, Glucose 5%, and Glucose 10%); *** Vancomycin is most often used at higher concentrations. This implies that there will be no major side effect with a continuous administration using an electric syringe pump. Such a use cannot, however, be formally recommended as its safety has not been scientifically confirmed. The loading dose must be administered over an hour (minimum) to prevent any “red man syndrome”; Continuous vancomycin infusions must be done on a dedicated venous line because of numerous incompatibilities.

AGENT	MAXIMUM CONCENTRATION AFTER DILUTION	DILUTION SOLUTE	DAILY DOSE PRESCRIBED	DILUTION AND ADMINISTRATION	COMMENTS
CONTINUOUS IV WITH AN ELECTRIC SYRINGE PUMP /VOLUMETRIC PUMP					
PIPERACILLIN + TAZOBACTAM Electric syringe pump	80 mg/mL + 10 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	12 g + 1.5 g	3 syringes of 4 g over 8 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at 25°
	80 mg/mL + 10 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	16 g + 2 g	4 syringes of 4 g over 6 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 6 hrs x4/day	Stable for 24 hrs at 25°
CEFAZOLIN Electric syringe pump	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	6 g	2 syringes of 3 g over 12 hrs, i.e. 3 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8 g	2 syringes of 4 g over 12 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	10 g	2 syringes of 5 g over 12 hrs, i.e. 5 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	12 g	3 syringes of 4 g over 8 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at 25°
CEFOXITIN Electric syringe pump	100 mg/mL	NaCl	6 g	2 syringes of 3 g over 12 hrs, i.e. 3 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	
	100 mg/mL	NaCl	8 g	2 syringes of 4 g over 12 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at room temperature
	100 mg/mL	NaCl	10 g	2 syringes of 5 g over 12 hrs, i.e. 5 g in each syringe of 48 cc, over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at room temperature
	100 mg/mL	NaCl	12 g	3 syringes of 4 g over 8 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc, over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at room temperature

Fig. 3. (Continued)

AGENT	MAXIMUM CONCENTRATION AFTER DILUTION	DILUTION SOLUTE	DAILY DOSE PRESCRIBED	DILUTION AND ADMINISTRATION	COMMENTS
CONTINUOUS IV WITH AN ELECTRIC SYRINGE PUMP /VOLUMETRIC PUMP					
CEFOTAXIME* Volumetric pump	20 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8 g	2 infusions of 4 g in 200 cc over 12 hrs, i.e. 4 g in 200 cc over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	20 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	10 g	2 infusions of 5 g in 250 cc over 12 hrs, i.e. 5 g in 250 cc over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	20 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	12 g	2 infusions of 6 g in 300 cc over 12 hrs, i.e. 6 g in 300 cc over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
CEFTAZIDIME Electric syringe pump	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	6 g	3 syringes of 2 g over 8 hrs, i.e. 2 g in each syringe of 48 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 21° Toxic effect caused by degradation products
	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8 g	4 syringes of 2 g over 6 hrs, i.e. 2 g in each syringe of 48 cc over 6 hrs x4/day	Stable for 8 hrs at 21° Toxic effect caused by degradation products
	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	12 g	4 syringes of 3 g over 6 hrs, i.e. 3 g in each syringe of 48 cc over 6 hrs x4/day	Stable for 8 hrs at 21° Toxic effect caused by degradation products
CEFEPIME* Electric syringe pump	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	3 g	3 syringes of 1 g over 8 hrs, i.e. 1 g in each syringe of 48 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 25° Unknown toxicity of degradation products Syringes must be changed every 8 hrs
	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	6 g	3 syringes of 2 g over 8 hrs, i.e. 2 g in each syringe of 48 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 8 hrs at 25° Unknown toxicity of degradation products Syringes must be changed every 8 hrs
AZTREONAM Electric syringe pump	100 mg/mL	NaCl	6 g	2 syringes of 3 g over 12 hrs, or 3 g in each syringe of 48 cc over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	100 mg/mL	NaCl	8 g	2 syringes of 4 g over 12 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc over 12 hrs x2/day	
	100 mg/mL	NaCl	10 g	2 syringes of 5 g over 12 hrs, i.e. 5 g in each syringe of 48 cc over 12 hrs x2/day	Stable for 24 hrs at 25°
	100 mg/mL	NaCl	12 g	3 syringes of 4 g over 8 hrs, i.e. 4 g in each syringe of 48 cc over 8 hrs x3/day	Stable for 24 hrs at 25°

Fig. 3. (Continued)

AGENT	MAXIMUM CONCENTRATION AFTER DILUTION	DILUTION SOLUTE	DAILY DOSE PRESCRIBED	DILUTION AND ADMINISTRATION	COMMENTS
CONTINUOUS IV WITH AN ELECTRIC SYRINGE PUMP /VOLUMETRIC PUMP					
VANCOMYCIN Continuous administration, peripheral venous catheter	5 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	2 g	1 infusion of 2 g in 400 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	5 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	2.5 g	1 infusion of 2.5 g in 500 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	5 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	3 g	1 infusion of 3 g in 600 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	5 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	3.5 g	1 infusion of 3.5 g in 700 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	5 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	4 g	1 infusion of 4 g in 800 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
VANCOMYCIN continuous administration, central venous catheter	80 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	2 g	1 infusion of 2 g in 200 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	80 mg/mL ***	NaCl or Glucose 5%	2.5 g	1 infusion of 2.5 g in 250 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	80 mg/mL***	NaCl or Glucose 5%	3 g	1 infusion of 3 g in 300 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	80 mg/mL***	NaCl or Glucose 5%	3.5 g	1 infusion of 3.5 g in 350 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
	80 m/mL***	NaCl or Glucose 5%	4 g	1 infusion of 4 g in 400 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
CLINDAMYCIN Electric syringe pump	60 mg/mL	NaCl	2.4 g	1 syringe of 2.4 g over 24 hrs, i.e. 2.4 g in each syringe of 48 cc over 24 hrs	Stable for 24 hrs at 25°
FOSFOMYCIN Volumetric pump (4 hrs)	16 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	16 g	4 infusions of 4 g over 4 hrs, i.e. 4 g in 250 cc over 4 hrs x4/day	Stable for 24 hrs at 25°

Fig. 3. (Continued).

antibiotic administration procedures and improve the coordination between outpatient and hospital care. These guidelines are not intended as a therapeutic guide. We decided not to recommend doses or routes of administration as such decisions differ when confronted to patients presenting with a septic shock, a bone and joint infection, or an endocarditis and to patients benefitting from inpatient or outpatient care.

1.4. Conclusion

Inactivation of antibiotics related to the failure to comply with physical/chemical properties, poor assessment of the PK/PD properties, and incompatibilities between antimicrobial agents can contribute to antibiotic resistance and lead to treatment failure.

AGENT	OPTIMAL MAXIMUM CONCENTRATION	DILUTION SOLUTE	STABILITY	NUMBER OF DAILY ADMINISTRATIONS REQUIRED BASED ON THE DAILY DOSE TO ADMINISTER	ANTIBIOTIC AVAILABILITY
PENICILLIN G	200,000 U/mL	NaCl	12hrs at 25°	2 administrations / day	Hospital pharmacy
AMOXICILLIN*	20 mg/mL	NaCl	8hrs at 25°	2-3 administrations / day	Hospital pharmacy
CLOXACILLIN	50 mg/mL	Glucose 5%	24hrs at 23°	2 administrations / day in the absence of data >23° for home-based treatment	Hospital pharmacy
TICARCILLIN	100 mg/mL	NaCl	24hrs at 24°	Possibility of a single daily administration	Community pharmacy
TEMOCILLIN	80 mg/mL	Sterile water**	24hrs at 25° 24hrs at 37°	Possibility of a single daily administration for home-based treatment	Hospital pharmacy
PIPERACILLIN	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 24° 21hrs at 37°	Possibility of a single daily administration for home-based treatment	Hospital pharmacy
PIPERACILLIN + TAZOBACTAM	80 mg/mL + 10 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 25° 24hrs at 37°	Possibility of a single daily administration	Community pharmacy
CEFAZOLIN	100 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 24°	Possibility of a single daily administration for home-based treatment	Hospital pharmacy
CEFOXITIN	40 mg/mL	NaCl	24hrs at 37°	1-2 administration(s) / day for home-based treatment	Can be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use
CEFOTAXIME*	20 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 24° Stability limit	Favor 2 administrations / day for home-based treatment	Hospital pharmacy
CEFTAZIDIME	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8hrs at 21° 8hrs at 37°	3 administrations / day	Community pharmacy
CEFEPIME*	50 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8hrs at 25°	30-minute intermittent infusions only*** 3 administrations / day	Community pharmacy
AZTREONAM	100 mg/mL	NaCl	24hrs at 25° 24hrs at 37°	Possibility of a single daily administration	Community pharmacy
VANCOMYCIN	5 mg/mL**** via peripheral venous catheter 80 mg/mL via central venous catheter	NaCl	24hrs at 25°	Possibility of a single daily administration	Can be dispensed by hospital pharmacies for ambulatory use
CLINDAMYCIN	60 mg/mL	NaCl	24hrs at 25°	Possibility of a single daily administration for home-based treatment	Hospital pharmacy

Fig. 4. Outpatient prolonged administration of antibiotics using elastomeric infusion pumps or volumetric pumps.

Elastomeric infusion pumps and volumetric pumps are fixed on the patient's body. The container is thus subject to high temperature (32–33 °C). Stability data is available at temperature > 25 °C for some antibiotics: piperacillin + tazobactam, ceftazidime, cefepime, and aztreonam. For the other antibiotics, there is no stability data at temperature > 25 °C. Elastomeric infusion pumps/volumetric pumps should therefore be placed into isothermal bags: penicillin G, amoxicillin, oxacillin, ticarcillin, ticarcillin + clavulanic acid, cefazolin, cefoxitin, cefotaxime. When diluted with glucose 5%, the theoretical rate may vary by 10%, depending on the elastomeric infusion pump used. Dilution with NaCl should therefore be favored unless a better stability is obtained with glucose 5%.

There are currently many regional and national guidelines on antibiotic choices and treatment duration but no recommendation is solely focusing on antibiotic preparation and administration. Our guidelines are intended to prescribers and healthcare professionals. They offer essential data for a proper antibiotic preparation and administration and may lead to a better efficacy and a reduced antibiotic resistance.

Such guidelines also contribute to a proper use of drugs and improve the interaction between inpatient and outpatient care for a better overall management of patients.

Collaborators

Abgrall S., Aslangul E., Chabrol A., Couzigou C., Dinh A., El Hajj L., Fihman V., Fortineau N., Gros H., Jaureguy

F., Kassis N., Kernéis S., Lafaurie M., Leflon-Guibout V., Lefort A., Lepeule R., Lescure X., Mainardi JL., Manceron V., Therby A.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

We would like to thank David Bicheux for his valuable comments.

2. Version française

Les pratiques médicales en termes d'antibiothérapie ont connu de façon récente quatre évolutions importantes :

- l'optimisation des prescriptions par la prise en compte de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (relation Pk/Pd) [1]. Alors que la pharmacocinétique correspond à l'évolution de la concentration en fonction du temps et la pharmacodynamie à celle de l'effet en fonction de la concentration, la relation Pk/Pd correspond à celle de l'effet en fonction du temps. Cette prise en compte de la relation Pk/Pd s'est traduite par l'utilisation de certains antibiotiques en perfusion prolongée ou continue ou par l'augmentation des posologies journalières [2] ;
- le développement de la prise en charge ambulatoire des antibiothérapies parentérales, souvent sur des périodes prolongées. Elle permet un retour précoce à domicile, avec, comme corollaire, une diminution des coûts et une amélioration de la qualité de vie des malades. Dans ce contexte, certains impératifs sont difficilement contournables [3] :
 - la disponibilité, le plus souvent, d'une voie veineuse unique, nécessitant la prise en compte des incompatibilités et des interférences médicamenteuses,
 - un nombre de passages limité par jour faisant craindre, pour diminuer celui-ci, l'utilisation de concentrations non adéquates et/ou une conservation trop prolongée de dispositifs préparés à l'avance ou une seule fois par jour,
 - la multiplicité des modes de perfusion (intraveineuse intermittente, perfusion prolongée ou continue) et des moyens de perfusion (pousse seringue, perfuseur par gravité, pompe volumétrique, diffuseur portable) (Fig. 5) dont le choix doit tenir compte de la stabilité de la solution à la température ambiante ou à la température corporelle (diffuseur portable), du volume de la solution, ou encore de la stabilité dans le contenant. Il existe des avantages et des inconvénients propres à chaque type de dispositif (Fig. 5). En ambulatoire, les diffuseurs portables sont utilisés de façon préférentielle (autonomie du patient et possibilité d'aménagement des heures de passage infirmiers), alors qu'en hospitalisation à domicile (HAD) ce sont plutôt les perfuseurs par gravité et les pompes volumétriques (possibilités de déclenchement séquentiel programmé et de bolus) qui sont utilisés ;

- l'informatisation des prescriptions médicales, qui permet de réduire l'incidence des erreurs médicamenteuses. Elle est apparue comme une priorité dans le contrat du bon usage des médicaments. Elle nécessite de préciser le solvant, le volume de dilution, la vitesse et la durée de perfusion, soit en clair, soit via des protocoles préétablis au moyen d'un paramétrage ;
- la disponibilité des molécules selon l'origine des prescriptions et le lieu d'administration : la moitié des molécules fréquemment utilisées est disponible en officine alors que l'autre est à usage hospitalier strict. Seulement quelques molécules à usage hospitalier sont rétrocédables, c'est-à-dire disponibles pour un patient ambulatoire lorsqu'elles sont prescrites par un médecin hospitalier. Par exemple, la pipéracilline n'est pas disponible en ville, seule l'association pipéracilline + tazobactam est disponible en officine. Un patient ne pourra donc recevoir une antibiothérapie à domicile par pipéracilline que dans le cadre d'une HAD.

Les antibiotiques injectables se présentent sous forme de solutions prêtes à l'emploi ou de poudre à reconstituer et à diluer avant leur administration par voie intraveineuse. Les procédures de préparation nécessitent la maîtrise et le contrôle de nombreux paramètres physico-chimiques afin de s'assurer que l'efficacité du traitement ne sera pas altérée. Ces paramètres sont :

- la stabilité, définie par la capacité d'une solution à conserver au moins 90 % de la concentration initiale en principe actif. Ses propriétés essentielles ne changent donc pas ou très peu et le risque de formation de produits de dégradation éventuellement toxiques est faible, permettant de conserver un très bon index thérapeutique. Les principaux facteurs influençant la stabilité d'une solution médicamenteuse sont la concentration de la solution, le pH, la température, l'oxygène, la lumière, les interactions contenant/contenu, les propriétés des principes actifs, des solvants, des diluants. Chaque situation est particulière et ces différents éléments devront être analysés au cas par cas.

Il existe par exemple, pour la ceftazidime, une hydrolyse spontanée de l'anneau bêta-lactame en milieu aqueux, responsable de la production de pyridine, dérivé toxique dont la concentration ne doit pas excéder 1,1 mg/mL. Cette production est à la fois temps-, concentration- et température-dépendante. Des études ont montré que, pour une concentration maximale de ceftazidime de 83 mg/mL, la concentration de 1,1 mg/mL de pyridine n'est pas atteinte au bout de 24 h à température ambiante, alors qu'elle dépasse 1,1 mg/mL au bout de 11 h à 37 °C [4–6] ;
- la quantité de soluté dissous dans un solvant qui définit la concentration, alors que la quantité maximale de soluté qu'il est possible de dissoudre par partie de solvant définit la solubilité. Une concentration élevée, proche de la solubilité, et donc de la saturation, est a priori plus instable au sens où la probabilité d'apparition d'un précipité est plus importante. Mais une dilution trop importante peut également modifier la stabilité ;
- des incompatibilités entre différents médicaments peuvent exister lors de leur administration concomitante sur la


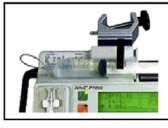


Dispositif	Principe de régulation du débit	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur	
Perfuseur par gravité	Gravité à partir d'un liquide placé en hauteur Débit réglé par compression de la tubulure par clamp à roulette ou régulateur rotatif	Simple d'emploi Bon marché	Pas de réglage précis Instabilité du 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-régulé 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.

même voie d'abord, problématique importante lors des administrations prolongées ou continues (qui rendent peu disponible l'usage de la voie veineuse unique). Certaines seront observables visuellement, liées au changement d'un état physique (coloration, précipitation pouvant entraîner des dépôts dans les organes) ; d'autres ne seront pas visibles, liées à des phénomènes de nature chimique (hydrolyse ou oxydo-réduction par modification du pH), mais pourront également être à l'origine d'une inefficacité du traitement et/ou d'une toxicité. Les incompatibilités citées dans les tableaux ne sont pas toujours exhaustives. Il est donc fortement conseillé de ne pas mélanger plusieurs médicaments dans le même conditionnement (poche, seringue,) ou lignes de perfusion, et de privilégier des voies veineuses différentes lors de l'administration continue ou prolongée d'antibiotiques. Par exemple, pour la vancomycine, une voie veineuse dédiée est obligatoire en raison des incompatibilités de la vancomycine avec un grand nombre de médicaments [7], ce qui ne peut être fait chez les patients n'ayant qu'un cathéter monolumière ;

- l'osmolarité, qui, pour des raisons de tolérance, sera de préférence proche de l'osmolarité du sang, ce qui définit une solution isotonique. En effet, une osmolarité trop importante peut être à l'origine de toxicité veineuse et d'extravasation ou de diffusion ;
- le risque de contamination microbiologique en cas de conservation prolongée de la préparation est à prendre en compte. Les stabilités indiquées dans les tableaux correspondent à des études de stabilité physico-chimiques, mais ne prennent pas en compte ce risque de contamination. D'un

point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après l'étape de reconstitution/dilution, les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 h, notamment si la préparation est réalisée dans des conditions d'asepsie non contrôlée.

La qualité de la préparation et de l'administration des antibiotiques dépend de la qualité des prescriptions faites par les médecins, qui, en pratique, ont une connaissance insuffisante des modalités de préparation et des données de stabilité de ces mêmes préparations. En effet, les sources d'information sont rares, souvent incomplètes et/ou d'accès difficile et peu de résumés des caractéristiques des produits (RCP) donnent toutes les informations pratiques nécessaires.

À ce jour, il n'existe aucune recommandation française formalisée permettant d'encadrer les modalités de préparation, de stabilité, de conservation et d'administration des antibiotiques injectables, alors qu'elles sont primordiales pour éviter de jouer « les apprentis sorciers ». Leur connaissance est indispensable pour limiter le nombre d'erreurs médicamenteuses et permettre une sécurisation du circuit du médicament.

L'objectif de ce travail est de proposer un guide de recommandations sur les modalités de préparation et d'administration des antibiotiques injectables, avec un focus particulier sur les perfusions prolongées/continues, plus contraignantes pour des raisons de stabilité physico-chimique et d'incompatibilités médicamenteuses.

2.1. Méthodologie

Nous avons formé un groupe de travail constitué de cinq infectiologues émanant du groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France et de trois pharmaciens hospitaliers.

Les sources d'information utilisées pour l'élaboration de ce guide ont été :

- les guides de préparation et d'administration des antibiotiques par voie injectable déjà élaborés par différents groupes professionnels :
 - Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) de la région centre [8],
 - Référentiel des hôpitaux universitaires de Genève [9] ;
- les RCP des libellés des AMM en cours [10] ;
- la base de données médicamenteuses Thériaque [11] ;
- Stabilis, base de données européenne sur la stabilité des médicaments [12] ;
- une bibliographie de la littérature concernant la stabilité des antibiotiques par voie injectable, recherchée via Pubmed.

Une attention particulière a été portée sur les antibiotiques temps-dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides), la clindamycine et les aminosides car leurs modalités d'administration (prolongée, continue ou au contraire dose unique journalière) peuvent être plus exigeantes vis-à-vis de leurs propriétés physico-chimiques et/ou de leur stabilité après préparation.

2.2. Résultats

Les données proviennent d'études hétérogènes dans leur méthodologie et leurs résultats. Certaines études ont été réalisées par les laboratoires pharmaceutiques, d'autres par des pharmaciens et des cliniciens hospitaliers.

Parmi ces données, nous avons privilégié celles provenant des RCP et celles provenant d'études dont la méthodologie détaillait précisément les concentrations, solvants, contenants, méthodes de dosage et produits de dégradation. Nous avons également privilégié les données issues d'études pharmacologiques ou pharmaco-cliniques indépendantes par rapport à celles provenant de l'industrie pharmaceutique, à chaque fois que cela était possible.

Dans le Fig. 6 sont détaillés pour chaque antibiotique injectable :

- le nom de spécialité (première lettre en majuscule) et le nom chimique (DCI en minuscule) ;
- le mode de reconstitution du produit (solvant à utiliser) ;
- la dilution à effectuer pour les perfusions (choix du solvant et de son volume adapté à la meilleure stabilité) ;
- la stabilité dans le temps en fonction de la température et de la concentration après dilution ;
- les différents modes d'administration possibles par voie intraveineuse (IVD, perfusion intermittente prolongée ou non, perfusion continue) ;

- les différents dispositifs d'administration parentérale (perfuseur, pousse seringue, pompe, diffuseur) ;
- les modalités pratiques de l'administration intermittente.

Les Fig. 7 et 8 regroupent les modalités optimales de préparation et d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue en milieu hospitalier et en ambulatoire.

2.3. Discussion

D'après les données disponibles, il apparaît clairement que le respect des normes de préparation des antibiotiques et l'optimisation de leurs modalités d'administration sont souvent à l'origine d'impératifs concurrents, voire en opposition. La prise en compte obligatoire de la stabilité et des paramètres physico-chimiques de la molécule, du nombre de préparations nécessaires par jour et du type de dispositif utilisé peuvent être incompatibles entre eux. Pour les molécules peu stables, la durée de perfusion n'est pas un problème quand elle est courte (intraveineuses directe ou lente), en revanche la préparation doit être faite de façon extemporanée, juste avant la pose. Il n'est pas possible de préparer plusieurs diffuseurs en même temps pour toute la journée ou d'utiliser une pompe volumétrique sur un mode séquentiel en bolus, avec une seule préparation par jour. Plus la stabilité est importante, plus on gagne en souplesse de délai de préparation et de perfusion, quel que soit le dispositif utilisé. Cela souligne l'importance des échanges entre la prise en charge ambulatoire et hospitalière.

À l'issue de ce travail, il est apparu au groupe de travail que les prescriptions effectuées quotidiennement étaient loin d'être toujours en accord avec les données de la littérature. Par exemple, si la pipéracilline-tazobactam est habituellement préparée et administrée comme il est recommandé, ce n'est pas le cas pour un certain nombre d'autres antibiotiques. Parmi ceux-là, deux ont plus particulièrement attiré notre attention :

- les aminosides : les principaux documents dont nous disposions recommandaient de diluer la gentamicine à la concentration maximale de 1 mg/mL pour des raisons mal connues. Actuellement, il est recommandé d'augmenter notablement la posologie de cette molécule à 5 mg/kg/j, voire 8 mg/kg/j dans les infections suspectées ou documentées à bacille à Gram négatif. Ce qui, pour un poids de 70 kilos, correspond à 560 mg à passer dans 560 mL en 30 minutes. Certains malades ayant une fonction cardiaque altérée ne supportent pas ce mode d'administration. Nous avons donc recherché d'autres données, ce qui nous a permis de valider une concentration définitive de 10 mg/mL de gentamicine dans la solution à perfuser, permettant de réduire notablement le volume à administrer en 30 minutes [8,9,13,14] ;
- la vancomycine : elle est très largement utilisée, par voie veineuse centrale ou périphérique, selon les indications, et de plus en plus utilisée en perfusion continue, la dose totale étant administrée à la seringue électrique sur 24 h ou deux fois sur 12 h. Dans ces conditions, il existe deux problèmes :
 - si la voie veineuse centrale tolère une concentration maximale de 85 mg/mL, la voie veineuse périphérique ne

Antibiotique DCI	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
		Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée			
amikacine Amiklin® 50/250/500/1000 mg	EPPI 1ml/50mg 2ml/250mg 4ml/500mg 5ml/1000mg	NaCl 0,9%, G5% 20 mg/ml max (500mg dans 25 ml)	24h à 25°C Administration immédiate	Perfusion de 30mn Pas d'IVD ni de SC IM possibles, à éviter	pas d'intérêt	OUI Si perfusion de 30 min	Pic 30mn après fin perfusion Résiduelle si durée> 5j ou insuffisance rénale Néphrotoxicité, ototoxicité	OUI	8,9
amoxicilline Ciamoxyl® 500mg/1/2g	EPPI 20ml/1g si IV 5ml/1gr si IM	NaCl 0,9% Max 20 mg/ml (1g dans 50 ml)	NaCl 0,9% à 25°C 20mg/ml : 8 h	IVD (3-4mn) : max 1g IVL (30-60mn) : max 2 g chez adulte 50mg/kg chez enfant IM possible	IV continu à la pompe sur 8h x3/j	NON Non rétrocéderable	Hyperhydratation si > 2g/perf (cristallurie) Stabilité altérée par le G5%	NON	12,13,18
amoxicilline + acide clavulanique Augmentin® 500mg-50mg 1g/100mg 1g/200mg 2g/200mg	EPPI NaCl 0,9% 20ml/g	NaCl 0,9% uniquement Max 20mg/ml (1g/200mg dans 50ml)	Administration immédiate	IVD (3-4mn) : max 1g/injection adulte 25mg/kg/injection enfant IVL (30-60mn) : max 2g/injection adulte 50mg/kg/injection chez enfant Terminer la perfusion au max 60mn après la dilution	Non pour problème de stabilité	OUI Si perfusion de 30 min	Dose max acide clavulanique chez adulte 200mg/injection soit 1200mg/j Si perfusion de solution glucosée, clamber la perfusion avant injection de l'antibiotique	OUI	8,12,13
aztreonam Azactam® 1g	EPPI 3 ml si IM 10 ml si IV Bien agiter	NaCl 0,9% 100 mg/ml max (viscosité) (1g dans 10ml)	A 100 mg/ml >24h à 25°C	IVD (3-4mn) IVL (30-60mn) IM profonde possible	OUI Continu IVSE	OUI		OUI	12,13, 19-22
céfazoline Céfazoline 500mg/1g/2g	EPPI 2,5 ml pour 1g	NaCl 0,9%, G5% Max 100 mg/ml (1g dans 10ml)	100mg/ml 24h à 25°C	IVD (3-4 mn) IVL (30-60 mn) IM profonde possible	Oui Continu IVSE	NON non rétrocéderable	Indication en continu dans les infections osseuses et les endocardites	NON	8,9,23-26
céfépime Axepim® 500mg/1g/2g	IM : 3ml EPPI ou lidocaïne 0,5 ou 1% IV : 10 ml NaCl 0,9% ou G5% ou EPPI 1g/10ml	NaCl 0,9%, G5% 50 à 100 mg/ml max (1g dans 10ml)	8h à 25°C	IVD (3-4 mn) IVL (30-60 mn)	OUI Continu IVSE sur 8h x 3/j Ou prolongé	OUI si perfusion de 30 min	Produits de dégradation (effet toxique inconnu) apparaissant si durée de perfusion ou de stockage > 8h	OUI	12,19-21, 27-30

Fig. 6. Modalités de préparation et de prescription des antibiotiques.

a : les durées de stabilité après dilution correspondent à des études de stabilité physico-chimique et sont données à titre indicatif. D'un point de vue microbiologique, une utilisation extemporanée de la préparation est à privilégier. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution/dilution, les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24h compte-tenu de la préparation dans le poste de soins dans des conditions d'asepsie non contrôlées. ; b : dans la pratique, la vancomycine est largement utilisée à des concentrations supérieures, laissant supposer l'absence d'effet indésirable majeur en cas d'administration en continu à la seringue électrique, changée 2 fois/jour (jusqu'à 80mg/ml sur VVC). Cette pratique ne peut toutefois faire l'objet de recommandations officielles en l'absence de validation scientifique de son innocuité ; la dose de charge doit être administrée sur une heure minimum en prévention du « red man syndrome » ; la vancomycine en perfusion continue doit faire l'objet d'une voie veineuse dédiée, en raison des nombreuses incompatibilités ; c : VVC : voie veineuse centrale ; d : VVP : voie veineuse périphérique [18–56].

Antibiotique	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
DCI	Spécialité	Solvant,	Solvant	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou	Diffuseur		
Présentation	volume	Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)				Pompe ou Perfusion prolongée			
céfotaxime Claforan® 500mg/1g	IV : EPPI 10 ml/g IM : 4 ml lidocaïne 0,5%	NaCl 0,9% ou G5% 20 mg/ml max (1g dans 50ml)	24h à 25°C	IVD (3-4 mn) IVL (30-60 mn) IM profonde possible	OUI Continu à la pompe sur 12h x2/j	NON Non rétrocédable	Stabilité altérée par la concentration supérieure à 20mg/ml : pas d'IVSE	NON	9,13,31-34
céfoxitine Cefoxitine 1g/2g	EPPI 10ml/1g 10ml/2g	NaCl 0,9% 100 mg/ml max (1g dans 10ml)	24h à 25°C	IVD 3-5 mn IVL (30-60 mn)	OUI	OUI		NON mais rétrocédeable PUI	8,9,12,35
ceftazidime Fortum® 500mg/1g/2g	Set de transfert EPPI 1ml/250mg 2ml/500mg 3ml/1g 10ml/10g	NaCl 0,9% ou G5% 80 mg/ml max (production de pyridine à taux toxique au delà) 2g dans 25ml	8h à 25°C	IVL (30-60mn)	OUI Continu IVSE ou pompe Sur 8h x 3/j 80mg/ml max	OUI Sur 8h x 3/j 80mg/ml max	Si administration en continue, ne pas utiliser Fortumset® (volume de dilution trop important) Production de pyridines (produits de dégradation toxiques) > 1mg/ml, quelque soit la température si concentration >80mg/ml et durée ≥ 8h	OUI	5,6,8,9,12 20,25,26 36
ceftriaxone Rocéphine® 500mg/1g/2g	IM : 4 ml EPPI SC : 3,5mL EPPI, NaCl 0,9% ou G5% IVD ou perf : 10ml EPPI	NaCl 0,9% ou G5% 50 mg/ml max 2 g dans 40 ml min.	Utilisation immédiate	SC IM IVD (3-4mn) IVL (30mn)	NON pas d'intérêt	OUI si perfusion de 30 min		OUI	12,25,36
ciprofloxacine Ciflox® 200mg/100ml 400mg/200ml	Solution prête à l'emploi Ne pas mettre les poches au réfrigérateur	Solution prête à l'emploi ou mélange possible avec NaCl 0,9% ou G5%	Utilisation immédiate A conserver à l'abri de la lumière Ne pas mettre les poches au réfrigérateur	Perfusion IV : 30 min (60 min chez l'enfant) pour 200 mg 60 min pour 400 mg	NON Pas d'intérêt	NON Poche prêtes à l'emploi (ne pas transférer dans un diffuseur)		OUI	8,12
clarithromycine Zeclar® 500mg	EPPI obligatoire 10 ml	NaCl 0,9% ou G5% 500 mg dans 250 ml	24h au frigo 6 h à 25 °C	Perfusion 60 mn Pas d'IM	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédeable	Toxicité veineuse	NON	8
clindamycine Dalacine® 600mg/4ml 900mg/6ml	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G5% 60 mg/ml max (600mg dans 10ml)	24h à 25°C	Perfusion IV : 600 mg ds 50 mL Perfuser en 20 min minimum Vitesse d'injection : 30 mg/min maximum Ne pas dépasser 1200mg/h IM possible si < 600 mg	Oui Continu à la pompe	Non Non rétrocédeable	Ne pas administrer chez l'enfant âgé de moins de 30 jours Indication possible en continu dans les infections ostéo- articulaires	NON	7,8,11,13,35-38 8,9,12,14 36-40

Fig. 6. (Suite)

Antibiotique DCI	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
		Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée			
cloxacilline Orbéline® 1g	EPPI NaCl 0,9% G5% 20ml	G5% 50mg/ml max (1 g dans 20ml)	50 mg/ml 24h à 25°C	Perfusion IV en 60 min	Oui Continu à la pompe (volume)	Non Non rétrocédable	Stabilité altérée par le sérum physiologique	NON	10,12,41
daptomycine Cubicin® 350/500mg	NaCl 0,9% uniquement 7ml /350mg 10ml /500mg	NaCl 0,9% uniquement 500mg dans 50 ml	12 h à t° <25°C	IVD (2-3mn) IVL 30 mn	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable	Eviter de secouer et d'agiter Laisser reposer 10mn après reconstitution	NON	8
ertapénème Invanz® 1g	Obligatoire EPPI ou NaCl 0,9% 1 g dans 10 ml Bien agiter	NaCl 0,9% uniquement 20mg/ml max (1g dans 50 ml)	6 h à 25°C	Perfusion IV de 30 mn	NON Pas d'intérêt	OUI si perfusion de 60 min		OUI	8
érythromycine Erythrocin® 500mg/1g	EPPI 10 /500mg 20 ml /1g Bien agiter	NaCl 0,9% ou G5% 500mg dans 100 ml	12 h à 25°C	perfusion IV 1 h minimum injection du quart de la dose quotidienne en 1 h mini toutes les 6h Pas d'IVD, pas d'IM	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable	Veinotoxicité Possibilité troubles du rythme cardiaque	NON	8
fosfomycine Fosfocine® 1g/4g	Solvant fourni EPPI 10ml /1 g 20ml /r 4 g	NaCl 0,9% ou G5% 4g dans 250ml	24 h à 25°C	Perfusion IV sur 4h (1 g/h) Pas d'IVD, pas d'IM	OUI Perfusion prolongée sur 4h	NON Non rétrocédable	Teneur en sodium : 0,33 g/g de fosfomycine	NON	8
gentamicine Gentiline® 40-80-160mg	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G5% 10 mg/ml max (100 mg dans 10ml)	24 h à 25°C	Pas d'IVD IVL en 30 mn Pas de SC (risque de nécrose)	NON Pas d'intérêt	OUI si perfusion de 30 min	Pic 30mn après fin perf Résiduelle si durée > 5j ou insuffisance rénale	OUI	8,9,13,14
imipénème + cilastine Tienam® 250/500mg	NaCl 0,9% G 5% 10ml /250mg 20ml /500mg	NaCl 0,9 % ou G 5% 8mg/ml max (solubilité) (500mg dans 100ml)	2 à 3h à 25°C	Perfusion IVL 20 à 30 min pour 250 à 500 mg 40 à 60 min pour 1 g	NON Problème de stabilité	OUI si perfusion de 30 à 60 min	Augmenter le temps de passage si la posologie est élevée ou en cas de nausées Perfusion continue non recommandée existe en forme IM	OUI	8,9,12,13,21 42
Levofloxacin Tavanic® 250mg/50ml 500mg/100ml	Solution prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Conserver la solution à 25°C à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine	1 ou 2 perfusions/j IVL exclusif Durée de perf > à 60 min pour 500 mg/100mL 30 min pour 250mg/50 mL	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable		NON	8

Fig. 6. (Suite)

Antibiotique DCI	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
		Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée			
linézolide Zyvoxid® 600mg/300ml	Solution prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Utilisation immédiate	Perfusion IV 30 à 120 mn	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable	Risque de vertige Efficacité abaissée par tramadol Durée traitement max:28j (toxicité) glucose : 13,7 g/300ml	NON	8
méropénème Meronom® 1 g	EPPI 20 ml/1g	NaCl 0,9% 40 mg/ml max (stabilité) (1g dans 25ml)	6h à 25°C	Agiter les solutions reconstituées avant emploi IVD = 5 min IVL = 15 à 30 min	NON Activité essentiellement dépendante	OUI si perfusion de 30 min	Non recommandé en perfusion continue pour altération PK/PD Stabilité altérée par G5%	OUI	8,9,12,20,21 42-48
métronidazole Flagyl® 500mg/100ml	Solution prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Conservation de la solution à l'abri de la lumière.	IVL (30-60 mn) pour 500 mg	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable		NON	8
ofloxacine Oflozet® 200mg/40ml	Solution prête à l'emploi	Solution prête à perfuser	Conservation de la solution à l'abri de la lumière	Perfusion IV de 30 min uniquement	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable		NON	8
Pénicilline G 1 et 5 MUI	EPPI 1 MU/ 2 ml 5 MU/ 5 ml	NaCl 0,9 % 100 000UI/ml (1 MUI dans 10ml) (5 MUI dans 50 ml)	12 h à 25°C	Pas d'administration IV intermittente courte pour des raisons PK/PD et de toxicité accrue	OUI Continue à la pompe	OUI Non rétrocédable	Ne pas dépasser 50 MUI/j pour un adulte, 20 MUI/j pour un enfant	NON	8,9,12 49-51
pipéracilline Pipéracilline 1/2/4g	EPPI 2ml /1g	G5% ou NaCl 0,9% 128mg/ml max (viscosité) (4g dans 50 ml)	24h à 25°C	IVL 30 mn	OUI Perfusion prolongée	NON Non rétrocédable	Si IM, jamais plus de 2g au niveau du point d'injection	NON	7,8,11,20,34,52
pipéracilline + tazobactam Tazocilline® 2g/250mg; 4g/500mg	NaCl 0,9% ou EPPI 10 ml/ 2g 20 ml / 4g	NaCl 0,9% ou G5% 128 mg/ml max (viscosité) 4g dans 50 ml	>24 h à 25°C	IVL de 30 mn	OUI Perfusion prolongée	OUI		OUI	8,9,12, 19-21,53
rifampicine Rifadine® 600mg	Obligatoire Solvant fourni EPPI 10ml	G5% 600 mg dans 250 ml	4 h maximum utilisation immédiate préférable	Pas d'IVD Perfusion IVL 1 h 30	NON Pas d'intérêt	OUI si perfusion de 1 h 30	Toxicité veineuse	OUI	8
spiramycine Rovamycine® 1,5MUI	EPPI 4 ml	G5% 100 ml minimum	Utilisation immédiate	Perfusion IVL 1h	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocédable		NON	8

Fig. 6. (Suite)

Antibiotique DCI	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
		Solvant, volume	Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée			
sulfaméthoxazole + triméthoprime Bactrim® 400mg/80mg	Solution prête à être diluée	NaCl 0,9% ou G5% 1 ampoule/ 125 ml Agiter fortement	Utilisation immédiate	perfusion IV = 1 h La perfusion doit être terminée au plus tard 6 h après la dilution Pas d'IVD	NON Pas d'intérêt	NON Non rétrocéderable	Si restriction hydrique: 1 amp/ 5 mL (Stable 2h) ou non dilué par VVC Phlébogène : VVC si disponible	NON	8
Teicoplanine Targocid® 100/200/400 mg	Solvant fourni : EPPI 1,8 mL / 3,2 mL	NaCl 0,9% ou G 5% 50 à 100 ml Ajouter le solvant lentement en roulant les flacons entre les mains pour éviter la formation de mousse	24h à 25°C	IVD courte 1 min ; Perfusion IV 30 min ; IM possible	NON Pas d'intérêt	OUI si perfusion de 30 mn	Si apparition de mousse lors de la reconstitution, laisser reposer jusqu'à disparition surveillance des taux sériques	NON mais rétrocéda ble PUI	8
témocilline Negaban® 1g	Solvant EPPI 20 ml	EPPI 80 mg/ml max	24h à 25°C Les études de stabilité dans d'autres solvants sont en cours	IVD lente sur 3-4 mn Perfusion IVL 30-40 mn	OUI Continu	? En attente		NON	54,55
ticarcilline Ticarpen® 5g	EPPI : 5 g / 25-30 ml	NaCl 0,9% ou G 5% 100 mg/ml max (5g dans 50 ml)	24h à 25°C	IVD lente : 2 g à la fois maxi Perfusion IVL 20 à 30 min IM possible : 2 g maxi à la fois	Oui	OUI si perfusion de 30 min		OUI	8,9,12,56
tigécycline Tygamil® 50mg	G5% ou NaCl 0,9% 5,3ml	G5% ou NaCl 0,9% 1mg/ml max 50mg dans 100ml	24h à 25°C	Perfusion IVL 30 à 60 mn	NON	NON Non rétrocéderable		NON	8
tobramycine Nebcine® 25mg/2,5ml 75mg/1,5ml 100mg/2ml	Solution prête à l'emploi	NaCl 0,9% ou G5% 100ml	Pas de donnée Utilisation immédiate	Perfusion IVL sur 30mn	NON Pas d'intérêt	OUI si perfusion de 30 min		OUI	8
vancomycine Vancomycine 125/250/500mg/1g	Obligatoire EPPI 10 ml → 125- 250-500 mg 20 ml → 1 g	NaCl 0,9% ou G5% Max ^b : 80 mg/ml sur VVC ^c Max ^b : 5 mg/ml sur VVP ^d	>24h à 25°C	Perfusion IV discontinue (1 h minimum) en 3 ou 4 injections. Débit max 10mg/mn Pas d'IVD , pas d'IM (risque de nécrose)	OUI Continu à la pompe	NON pas de diffuseur de volume suffisant pour la dilution	Voie veineuse dédiée obligatoire (incompatibilités +++) gros volume de perfusion, ne pas utiliser de seringue électrique surveillance des taux sériques	NON mais rétrocéderable PUI	7-9,15-17

Fig. 6. (Suite).

supporte pas de concentration supérieure à 5 mg/mL (d’où la nécessité de gros volumes de perfusion), en raison de l’acidité importante de ce produit à cette concentration entraînant une toxicité veineuse importante,

- une voie veineuse dédiée est obligatoire en raison des incompatibilités de la vancomycine avec un grand nombre

de médicaments. Ce qui ne peut être fait chez les patients n’ayant qu’un cathéter à une seule voie.

Ces données doivent faire reconsidérer nos modalités actuelles de prescription de la vancomycine, dans la préparation et dans le mode d’administration [7–9,12,15–17].

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
PENICILLINE G POMPE en continu	100 000 U/ml	NaCl	20 MU	2 perfusions de 10 MU dans 100 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U/ml	NaCl	30 MU	2 perfusions de 15 MU dans 150 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U/ml	NaCl	40 MU	2 perfusions de 20 MU dans 200 cc sur 24h	Stable 12h à 25°
AMOXICILLINE* POMPE en continu	20 mg/ml	NaCl	6 g	3 perfusions de 2 g dans 100 cc sur 8h, Soit 2 g dans 100 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	9 g	3 perfusions de 3 g dans 150 cc sur 8h, Soit 3 g dans 150 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	12 g	3 perfusions de 4 g dans 200 cc sur 8h, Soit 4 g dans 200 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
CLOXACILLINE POMPE en continu	50 mg/ml	G5	6 g	1 perfusion de 6 g dans 120 cc sur 24h, Soit 6 g dans 120 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	8 g	1 perfusion de 8 g dans 160 cc sur 24h, Soit 8 g dans 160 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	10 g	1 perfusion de 10 g dans 200 cc sur 24h, Soit 10 g dans 200 cc sur 24h	Stable 24 h à 23°
	50 mg/ml	G5	12 g	1 perfusion de 12 g dans 240 cc sur 24h, Soit 12 g dans 240 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
TEMOCILLINE IVSE continue	80 mg/ml	Eau PPI**	6 g	1 seringue de 6 g sur 24 h Soit 6 g dans une seringue de 48 cc, sur 24h	Stable 24h à température ambiante
TICARCILLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	15 g	3 seringues de 5 g sur 8h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
	80 mg/ml	NaCl ou G5	16 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	16 g + 2 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 25°
CEFAZOLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°

Fig. 7. Administration des antibiotiques en perfusion prolongée/continue à l’hôpital.

Chaque médicament doit être administré sur une voie veineuse dédiée. Dans le cas contraire, le prescripteur doit vérifier que la co-administration est possible. L’administration en continu peut être remplacée par la perfusion prolongée (sur 3–4 h) pour permettre d’utiliser la voie veineuse pour d’autres administrations, en cas d’incompatibilité. L’administration continue ou prolongée doit être précédée d’une dose de charge. *molécule particulièrement sensible en dehors des conditions décrites dans le tableau (notamment en termes de température, de soluté de dilution) ; ** études de stabilité en cours dans d’autres solvants que l’eau PPI (NaCl, G5 et G10) ; *** dans la pratique, la vancomycine est largement utilisée à des concentrations supérieures, laissant supposer l’absence d’effet indésirable majeur en cas d’administration en continu à la seringue électrique. Cette pratique ne peut toutefois faire l’objet de recommandations officielles en l’absence de validation scientifique de son innocuité ; la dose de charge doit être administrée sur une heure minimum en prévention du « red man syndrome ». La vancomycine en perfusion continue doit faire l’objet d’une voie veineuse dédiée, en raison des nombreuses incompatibilités.

CEFOXITINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à température ambiante
CEFOTAXIME* POMPE en continu	20 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	2 perfusions de 4 g dans 200 cc sur 12h, Soit 4 g dans 200 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	20 mg/ml	NaCl ou G5	10 g	2 perfusions de 5 g dans 250 cc sur 12h, Soit 5 g dans 250 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	20 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	2 perfusions de 6 g dans 300 cc sur 12h, Soit 6 g dans 300 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
CEFTAZIDIME IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	3 seringues de 2 g sur 8h Soit 2 g dans chaque seringue de 48cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 21° Effet toxique des produits de dégradation
	80 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	4 seringues de 2 g sur 6h Soit 2 g dans chaque seringue de 48cc sur 6h x 4/j	Stable 8h à 21° Effet toxique des produits de dégradation
	80 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	4 seringues de 3 g sur 6h Soit 3 g dans chaque seringue de 48cc sur 6h x 4/j	Stable 8h à 21° Effet toxique des produits de dégradation
CEFEPIME* IVSE en continu	100 mg/ml	NaCl ou G5	3 g	3 seringues de 1 g sur 8h Soit 1 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25° Toxicité des produits de dégradation non connue Changement de seringue toutes les 8h
	100 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	3 seringues de 2 g sur 8h Soit 2g dans chaque seringue de 48cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25° Toxicité des produits de dégradation non connue Changement de seringue toutes les 8h
AZTREONAM IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	6 g	2 seringues de 3 g sur 12h Soit 2 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12 h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
VANCOMYCINE En continu, sur VVP	5 mg/ml****	NaCl ou G5	2 g	1 perfusion de 2 g dans 400 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	5 mg/ml ***	NaCl ou G5	2,5 g	1 perfusion de 2,5 g dans 500 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	5 mg/ml ***	NaCl ou G5	3 g	1 perfusion de 3 g dans 600 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	5 mg/ml****	NaCl ou G5	3,5 g	1 perfusion de 3,5 g dans 700 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	5 mg/ml****	NaCl ou G5	4 g	1 perfusion de 4 g dans 800 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
VANCOMYCINE En continu, sur VC	80 mg/ml****	NaCl ou G5	2 g	1 perfusion de 2 g dans 200 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml****	NaCl ou G5	2,5 g	1 perfusion de 2,5 g dans 250 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml****	NaCl ou G5	3 g	1 perfusion de 3 g dans 300 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml****	NaCl ou G5	3,5 g	1 perfusion de 3,5 g dans 350 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml****	NaCl ou G5	4 g	1 perfusion de 4 g dans 400 cc sur 24h	Stable 24h à 25°
CLINDAMYCINE IVSE continue	60 mg/ml	NaCl	2,4 g	1 seringue de 2,4 g sur 24h Soit 2,4 g dans chaque seringue de 48cc sur 24h	Stable 24h à 25°
FOSFOMYCINE IVSE sur 4h	16 mg/ml	NaCl ou G5	16 g	4 perfusions de 4 g sur 4h Soit 4 g dans 250 cc sur 4h x 4/jour	Stable 24h à 25°

Fig. 7. (Suite).

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITEE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NECESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIERE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PENICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TEMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
CEFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
CEFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24 h à 37°	1 à 2 passages/jour, en HAD	R
CEFOTAXIME*	20 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° Limites de stabilité	Privilégier 2 passages/jour En HAD	H
CEFTAZIDIME	80 mg/ml	NaCl ou G5	8h à 21° 8h à 37°	3 passages/jour	O
CEFEPIME*	50 mg/ml	NaCl ou G5	Stable 8h à 25°	Par perfusions intermittentes sur 30 min' uniquement*** 3 passages/jour	O
AZTREONAM	100 mg/ml	NaCl	24h à 25° 24h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
VANCOMYCINE	5 mg/ml**** sur VVP 80 mg/ml sur VVC	NaCl	24h à 25°	Possibilité un seul passage par jour	R
CLINDAMYCINE	60 mg/ml	NaCl	24 h à 25°	Possibilité un seul passage par jour, En HAD	H

Fig. 8. Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompes volumétriques.

Les diffuseurs et pompes portables sont portés par les patients près du corps, ce qui soumet le contenant à des températures élevées (32–33 °C). Pour quelques antibiotiques, il existe des données de stabilité à des températures au-delà de 25 °C : piperacilline + tazobactam, ceftazidime, céfépime, aztréonam. Pour les autres antibiotiques, il n'existe pas de données au-delà de 25 °C. Il est donc souhaitable que les diffuseurs/pompes soient placés dans des sacs isothermes : pénicilline G, amoxicilline, oxacilline, ticarcilline, ticarcilline + acide clavulanique, céfazoline, céfoxitine, céfotaxime. En cas de dilution dans du G5, le débit théorique peut varier de 10 % environ avec les diffuseurs. La dilution dans du NaCl est donc à privilégier, sauf en cas de meilleure stabilité dans du G5. Disponibilité : O (en officine), R (rétrocédable), H : HAD. *molécule particulièrement sensible en dehors des conditions décrites dans le tableau (notamment en termes de température, de soluté de dilution) ; ** études de stabilité en cours dans d'autres solvants que l'eau PPI (NaCl, G5 et G10) ; *** administration continue par diffuseur non recommandée en l'absence de donnée affirmant l'innocuité des produits de dégradation, à température élevée ; **** dans la pratique, la vancomycine est largement utilisée à des concentrations supérieures, laissant supposer l'absence d'effet indésirable majeur en cas d'administration en continu à la seringue électrique. Cette pratique ne peut toutefois faire l'objet de recommandations officielles en l'absence de validation scientifique de son innocuité. Sur VVP, la surveillance clinique quotidienne de la tolérance veineuse est impérative. La vancomycine en perfusion continue doit faire l'objet d'une voie veineuse dédiée, en raison des nombreuses incompatibilités.

L'outil qui résulte de ce travail ne peut pas être, par définition, exhaustif. Par contre, il doit contribuer à harmoniser les procédures d'administration des antibiotiques injectables et à l'amélioration des échanges ville-hôpital. En revanche, il ne s'agit pas d'un guide thérapeutique. Le parti pris a été de ne pas faire de propositions de posologies ni de préconiser le mode d'administration le plus adapté (les choix ne seront probablement pas les mêmes dans un contexte de choc septique,

d'infection ostéo-articulaire ou d'endocardite, en ville ou en établissement de santé).

2.4. Conclusion

Parmi les causes d'échec des traitements antibiotiques, on retrouve l'inactivation des antibiotiques avant leur administration par non-respect de leurs propriétés physico-chimiques, la

mauvaise prise en compte des propriétés PK/PD, les incidents de perfusion en rapport avec des incompatibilités. Ces événements, qui peuvent favoriser l'émergence des résistances, sont d'autant plus regrettables qu'ils sont évitables.

Si beaucoup de guides ont été élaborés au plan régional ou national pour le choix des antibiotiques et la durée des traitements, il n'existe à ce jour pas de référentiel portant exclusivement sur les modalités de préparation et d'administration des antibiotiques. Cet outil, mis à la disposition des prescripteurs et du personnel soignant, propose des données essentielles à une bonne préparation et à l'optimisation des modalités d'administration des antibiotiques, concourant à une meilleure efficacité thérapeutique et à une limitation de la résistance.

Il contribue également au bon usage des médicaments et à l'amélioration des échanges d'informations entre la ville et l'hôpital pour une meilleure prise en charge globale des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions David Bicheux pour ses commentaires très appréciables.

References

- [1] Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- [2] Van Herendael B, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugge W, Jorens PG, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: the new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care* 2012;2:22.
- [3] Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:965–70.
- [4] Bourget P, Amin A, Dupont C, Abely M, Desmazes-Dufeu N, Dubus JC, et al. How to minimize toxic exposure to pyridine during continuous infusion of ceftazidime in patients with cystic fibrosis? *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2849–55.
- [5] Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2643–7.
- [6] Stewart JT, Warren FW, Johnson SM, Fox JL, Mullaney J. Stability of ceftazidime in plastic syringes and glass vials under various storage conditions. *J Am Hosp Pharm* 1992;49:2765–8.
- [7] Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1179–82.
- [8] <http://www.omedit-centre.fr/>.
- [9] <http://pharmacie.hug-ge.ch/>.
- [10] Ansm. Le résumé des caractéristiques du produit. <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments> [RCP révision 2014].
- [11] <http://www.theriaque.org/>.
- [12] <http://www.stabilis.org/>.
- [13] <https://omedit.sante-poitou-charentes.fr>.
- [14] Zbrozek AS, Marble DA, Bosso JA, Bair JN, Townsend RJ. Compatibility and stability of clindamycin phosphate – aminoglycoside combinations within polypropylene syringes. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:806–10.
- [15] Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2704–9.
- [16] Saugel B, Nowack MC, Hapfelmeier A, Umgelter A, Schultheiss C, Thies P, et al. Continuous intravenous administration of vancomycin in medical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2013;28:9–13.
- [17] Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther* 1995;20:319–25.
- [18] Cook B, Hill SA, Lynn B. The stability of amoxicillin sodium in intravenous infusion fluids. *J Clin Hosp Pharm* 1982;7:245–50.
- [19] Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers. *Pediatrics* 2007;120:1255–9.
- [20] Prescott WA, Gentile AE, Nagel JL, Pettit RS. Continuous-infusion antipseudomonal beta-lactam therapy in patients with cystic fibrosis. *P T* 2011;36:723–6.
- [21] Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2327–32.
- [22] Vinks AA, Touw DJ, van Rossen RC, Heijerman HG, Bakker W. Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment (HIVAT). *Pharm World Sci* 1996;18:74–7.
- [23] Donnelly RF. Stability of ceftazolin sodium in polypropylene syringes and polyvinylchloride minibags. *Can J Hosp Pharm* 2011;64:241–5.
- [24] Pharmaceutical Partners of Canada Inc. Cefazolin; 2015 http://fresenius-kabi.ca/wp-content/uploads/2015/01/EN_WebInsert_Cefazolin.
- [25] Walker SE, Iazzetta J, Law S, Biniecki K. Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:212–24.
- [26] Zeller V, Durand F, Kitzis MD, Lhotellier L, Ziza JM, Mamoudy P, et al. Continuous ceftazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:883–7.
- [27] Baririan N, Chanteux H, Viaene E, Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potential administration by continuous infusion under conditions pertinent to ambulatory treatment of cystic fibrosis patients and to administration in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:651–8.
- [28] Rabouan Guyon S, Guet A, Courtois P, Barthes D. Stability study of cefepime in different infusion solutions. *Int J Pharm* 1997;154:185–90.
- [29] Sprauten F, Beringer PM, Louie SG, Synold TW, Gill MA. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1991–4.
- [30] Stewart JT, Maddox FC, Warren FW. Stability of cefepime hydrochloride in polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1134.
- [31] Foley PT, Bosso JA, Bair JN, Townsend RJ. Compatibility of clindamycin phosphate with cefotaxim sodium or netilmicin sulfate in small-volume admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:839–43.
- [32] Gupta VD. Stability of cefotaxime sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compd* 2002;6:234–6.
- [33] van Zanten AR, Oudijk M, Nohlmans-Paulssen MK, van der Meer YG, Girbes AR, Polderman KH. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:100–9.
- [34] Lüthy R, Münch R, Blaser J, Bhend H, Siegenthaler W. Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:127–33.
- [35] O'Brien MJ, Portnoff JB, Cohen EM. Cefoxitin sodium compatibility with intravenous infusions and additives. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:33–8.
- [36] Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Stability of clindamycin phosphate with aztreonam, ceftazidime sodium, ceftriaxone sodium or piperacillin sodium in two intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1732–6.

- [37] Das Gupta V, Parasrampur J, Bethea C, Wright W. Stability of clindamycin phosphate in dextrose and saline solutions. *Can J Hosp Pharm* 1989;42:109–12.
- [38] Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Compatibility of clindamycin phosphate with aztreonam in polypropylene syringes and with cefoperazone sodium, cefonicid sodium, and cefuroxime sodium in partial-fill glass bottles. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:54–7.
- [39] Porter WR, Johnson CA, Cohon MS, Gillespie W. Compatibility and stability of clindamycin phosphate with intravenous fluids. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:91–4.
- [40] Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:88–92.
- [41] Walker SE, Dufour A, Iazzetta J. Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. *Can J Hosp Pharm* 1998;51:13–9.
- [42] Keel RA, Sutherland CA, Crandon JL, Nicolau DP. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:184–5.
- [43] Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1073–5.
- [44] Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele J. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anestesiol* 2015;81:283–7.
- [45] Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2995–3001.
- [46] Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêta-lactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation* 2009;18:343–52.
- [47] Manning L, Wright C, Ingram PR, Whitmore TJ, Heath CH, Manson I, et al. Continuous infusions of meropenem in ambulatory care: clinical efficacy, safety and stability. *PLoS One* 2014;9:e102023.
- [48] Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142–50.
- [49] Hossain MA, Friciu M, Aubin S, Leclair G. Stability of penicillin G sodium diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in polyvinyl chloride bag containers and elastomeric pump containers. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:669–73.
- [50] Vella-Brincat JW, Begg EJ, Gallagher K, Kirkpatrick CM, Zhang M, Frampton C, et al. Stability of benzylpenicillin during continuous home intravenous therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:675–7.
- [51] Stiles ML, Allen LV. Stability of nafcillin sodium, oxacillin sodium, penicillin G potassium, penicillin G sodium and tobramycin sulfate in polyvinyl chloride drug reservoirs. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1068–70.
- [52] Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:156–63.
- [53] Donnelly RF. Stability of aseptically prepared tazocin solutions in polyvinyl chloride bags. *Can J Hosp Pharm* 2009;62(3):226–31.
- [54] De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:382–8.
- [55] Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:891–8.
- [56] Young D, Fadiran EO, Chang KT, Sagraves R, Forrester L. Stability of ticarcillin disodium in polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:890–2.