

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **MICRO +4 (Injection de 4 oligo-éléments USP)**

### **Régulier**

Zinc 1 mg/mL  
Cuivre 0,4 mg/mL  
Manganèse 0,1 mg/mL  
Chrome 4 µg/mL

### **Concentré**

Zinc 5 mg/mL  
Cuivre 1 mg/mL  
Manganèse 0,5 mg/mL  
Chrome 10 µg/mL

### **Oligo-éléments multiples**

Sandoz Canada Inc  
145, rue Jules-Léger  
Boucherville (QC) Canada  
J4B 7K8

Date de préparation : 12 juin, 2006

N/C # 106297

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### MICRO +4

#### Injection de 4 oligo-éléments USP

##### Régulier

<b>Zinc</b>	<b>1 mg/mL</b>
<b>Cuivre</b>	<b>0,4 mg/mL</b>
<b>Manganèse</b>	<b>0,1 mg/mL</b>
<b>Chrome</b>	<b>4 µg/mL</b>

##### Concentré

<b>Zinc</b>	<b>5 mg/mL</b>
<b>Cuivre</b>	<b>1 mg/mL</b>
<b>Manganèse</b>	<b>0,5 mg/mL</b>
<b>Chrome</b>	<b>10 µg/mL</b>

#### Oligo-éléments multiples

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Zinc :**

Le zinc est un élément nutritif qui joue un rôle essentiel dans bon nombre de systèmes enzymatiques à titre de métallo-enzyme ou d'activateur enzymatique. Plus de 70 différents métallo-enzymes de zinc ont été caractérisés, tels que l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline, l'alcool-déhydrogénase, la procarboxypeptidase, la superoxyde-dismutase, la 3-phospho-glyceraldéhyde- déhydrogénase et la rétinène-réductase.

Un métallo-enzyme de zinc participe également à la synthèse de l'ARN et de l'ADN, le rendant ainsi important dans le processus normal de croissance et de développement. Le zinc facilite la guérison des plaies et aide à maintenir les sens du goût et de l'odorat ainsi que l'hydratation normale de la peau.

La distribution du zinc est étendue et non uniforme; on le retrouve en concentrations très

élevées dans l'oeil, la prostate, les reins, le foie, les muscles, les os, les dents (l'émail des dents), les cheveux, les ongles et la peau.

Le zinc est également présent dans le sang, où 75 à 88 % du zinc total dans le sang humain normal se trouve dans les globules rouges, 12 à 22 % dans le plasma et 3 % dans les leucocytes. Les concentrations normales de zinc sont de 8,8 µg/mL dans le sang entier, de 1,21 µg/mL dans le plasma et de 14,4 µg/mL dans les érythrocytes.

Au cours d'une étude menée auprès de 99 jeunes hommes en santé, on a signalé une concentration sérique moyenne de zinc de 102 µg/100 mL (plage de 68 à 136). Trente à quarante pour cent du zinc plasmatique est lié aux alpha<sub>2</sub>-macroglobulines et soixante à soixante-dix pour cent est faiblement lié à l'albumine.

On note des changements profonds dans les concentrations sanguines de zinc chez les patients présentant diverses maladies ou vivant des situations de stress. On a signalé des concentrations plasmatiques de zinc inférieures à la normale chez des patients présentant des tumeurs malignes, chez ceux atteints d'athérosclérose, de cirrhose post-alcoolique du foie et d'autres maladies du foie, de tuberculose et chez ceux ayant subi une lésion tissulaire aiguë, de quelque origine que ce soit.

Le zinc est absorbé principalement à partir de l'intestin grêle. Les selles sont la voie principale d'excrétion du zinc; elles contiennent le zinc total excrété de façon endogène (sécrétions pancréatiques et intestinales) ainsi que le zinc non absorbé à partir du régime alimentaire. De petites quantités de zinc sont éliminées dans les urines (0,3 à 0,6 mg/jour). Cependant, on a observé une accumulation de zinc dans les urines à la suite d'interventions chirurgicales importantes, de brûlures graves, de néphrose, de cirrhose post-alcoolique du foie, de porphyrie hépatique et de famine. Le zinc est également éliminé dans la transpiration, les cheveux et au niveau de la peau qui desquame.

Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale et nourris par une solution pour alimentation parentérale totale (APT), l'excrétion anormale du zinc se produit à partir du tube digestif dans les selles diarrhéiques et dans le liquide intestinal éliminé par succion et par écoulement fistuleux.

Une carence en zinc se produit durant une APT de longue durée et, dans certains cas, durant une APT de courte durée, notamment chez les patients atteints d'une entéropathie de longue date. Les patients alimentés par solutions parentérales et ayant une carence en zinc sont typiquement apathiques, déprimés, ont de la diarrhée et présentent une alopécie et un rash eczémateux humide dans le pli nasolabial, suivis de lésions bulleuses ou pustuleuses sur d'autres régions du visage, sur l'aîne et sur les mains et les pieds. Ces affections sont réversibles ou peuvent disparaître grâce à l'administration de zinc. On a signalé tous ou presque tous ces symptômes associés à la carence en zinc chez les adultes, les enfants et les enfants prématurés, les manifestations cliniques prédominantes étant les lésions cutanées et la diarrhée, symptômes rappelant ceux de l'acrodermatite entéropathique.

Les concentrations plasmatiques de zinc ont également diminué chez les enfants prématurés recevant un traitement d'entretien par APT sans supplément. Au cours des 10 à 12 dernières semaines de grossesse, les deux tiers des réserves de zinc chez l'enfant proviennent de la mère. Les patients dans cette population sont exposés à des risques élevés de carence en zinc car ils sont nés avec de faibles réserves de zinc, ont besoin de zinc pour grandir et peuvent présenter un équilibre négatif de zinc jusqu'à 60 jours après leur naissance.

Donc, l'administration de zinc durant l'APT prévient l'installation des symptômes suivants associés à une carence en zinc : la parakératose, l'hypoguesie, l'anorexie, la dysosmie, la géophagie, l'hypogonadisme, un retard de croissance et l'hépatosplénomégalie.

**Cuivre :**

Le cuivre est un élément nutritif essentiel à bon nombre de systèmes enzymatiques à titre de métallo-enzyme ou d'activateur enzymatique tels que la cytochrome-c-oxydase, la dopamine- $\beta$ -hydroxylase, la monoamine-oxydase, la superoxyde-dismutase, la tyrosinase, l'urate-oxydase, la céruloplasmine, la ferroxidase et la métallothionine.

L'importance clinique du cuivre est associée au développement et au maintien des liaisons interfibrillaires protéiniques du collagène, aux structures et fonctions du système nerveux central, au métabolisme du fer, à l'érythropoïèse et à la pigmentation.

Chez l'Homme, on retrouve les concentrations de cuivre les plus élevées dans le foie et le cerveau. Le cuivre est absorbé principalement à partir de l'estomac et du jéjunum; cependant, le mécanisme exact de l'absorption n'est pas établi.

Les concentrations sériques plasmatiques normales se situent entre 90 et 130  $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$  (moyenne d'environ 110  $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$ ).

Le cuivre absorbé se lie faiblement à l'albumine sérique et aux acides aminés pour son transport et pour des échanges avec les tissus. Après avoir atteint le foie, le cuivre est soit emmagasiné, soit libéré pour son incorporation dans l'érythrocupréine, la céruloplasmine et les nombreux enzymes contenant du cuivre.

Environ 60 % du cuivre dans les globules rouges est associé à l'érythrocupréine tandis que le reste est faiblement lié aux protéines.

Le cuivre dans le plasma est présent sous deux formes dont 90 % est solidement lié à la céruloplasmine et un petit pourcentage est faiblement lié à l'albumine. Le reste est lié aux acides aminés et aux enzymes.

L'âge, le régime alimentaire, la présence d'hormones et la grossesse influent sur les concentrations plasmatiques et hépatiques du cuivre. Le cuivre est excrété principalement dans la bile (environ 80 %) sous forme d'un complexe protéinique non absorbable, 18 % est excrété par la paroi intestinale et 2 à 3 % dans les urines. Ainsi, l'ingestion de 2 à 5 mg de cuivre quotidiennement entraînerait des pertes de cuivre de 0,6 à 2 mg par jour, dont une partie allant de 0,01 à 0,06 mg est éliminée dans les urines. Comparativement, des petites quantités sont éliminées par le biais des menstruations et de la transpiration.

Une carence en cuivre a été signalée chez les bébés nourris au lait de vache et chez les bébés sous-alimentés auxquels on administre un régime hypercalorique à faible teneur en cuivre. Les symptômes d'une carence en cuivre comprennent l'anémie, l'hypoprotéinémie, de faibles concentrations sériques de cuivre et de fer, la neutropénie, la diarrhée et des changements aux os rappelant le scorbut.

Chez les adultes et les enfants nourris par solutions pour alimentation parentérale totale sans suppléments de cuivre, on a signalé ces mêmes symptômes ainsi qu'une baisse parallèle en cuivre plasmatique.

Les suppléments de cuivre administrés durant une APT aident à prévenir les symptômes de carence suivants : la leucopénie, la neutropénie, l'anémie, des concentrations diminuées de céruloplasmine, l'insuffisance de transferrine et la carence secondaire en fer.

### **Manganèse :**

Le manganèse, un élément nutritif essentiel, est un constituant de bon nombre de métallo-enzymes, de la pyruvate-carboxylase et de la superoxyde-dismutase, et un cofacteur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques comprenant la polymérase, la galactotransférase, l'arginase et la cholinestérase.

Le manganèse provenant du régime alimentaire est mal absorbé. On estime que

l'organisme d'un homme normal pesant 70 kg contient 12 à 20 mg de manganèse. Cette quantité relativement faible est largement distribuée sans concentration appréciable. Cependant, la concentration de manganèse a tendance à être supérieure dans les tissus riches en mitochondries (foie, reins et pancréas). L'emmagasiner du manganèse ne se produit habituellement pas.

Le manganèse plasmatique se lie à une globuline B1, la transferrine. Les concentrations normales de manganèse dans le sang entier varient entre 6 et 10 µg/L.

La bile est la principale voie d'excrétion du manganèse et le foie semble maintenir l'homéostasie du manganèse. Cependant, lorsque la voie biliaire est bloquée ou surchargée, l'emprunt de routes auxiliaires, soit les sucs pancréatiques et les parois du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, augmente. L'excrétion urinaire, qui est négligeable, peut augmenter après l'administration de chélateurs.

Une carence en manganèse a été signalée chez de nombreux animaux et chez un sujet humain présentant une carence en vitamine K dont les symptômes comprenaient un retard du temps de coagulation, une dermatite éphémère bénigne, le rougissement des cheveux et de la barbe, la pousse ralentie des cheveux, des ongles et de la barbe, des nausées et des vomissements occasionnels, une baisse coïncidente des phospholipides et des triglycérides sériques et une perte modérée de poids.

L'administration de manganèse aide à prévenir les symptômes de carence, tels que les nausées et les vomissements, la perte de poids, la baisse des concentrations plasmatiques de phospholipides et de triglycérides, la dermatite et les changements dans la pousse et la couleur des cheveux.

**Chrome :**

Le chrome trivalent, un élément essentiel, est un constituant du facteur de tolérance au glucose qui facilite la réaction de l'insuline avec des sites récepteurs des tissus insulino-sensibles. Le chrome aide à maintenir le métabolisme normal du glucose et la fonction du système nerveux périphérique.

Le chrome est distribué à travers l'organisme en faibles concentrations sans concentration particulière dans les tissus. Le chrome plasmatique se lie à la sidérophiline (transferrine), une globuline B1. On a fait état de concentrations sériques de 1 à 31 ng de chrome par mL. Le recaptage du chrome par les tissus est rapide et la clairance plasmatique a lieu après plusieurs jours. Étant donné qu'il ne semble pas y avoir un équilibre entre le chrome plasmatique et le chrome tissulaire, on estime que les concentrations sanguines n'indiquent pas de façon précise l'état du chrome dans l'organisme. L'administration de suppléments de chrome chez les patients présentant une carence en chrome peut occasionner la normalisation de la courbe de tolérance au glucose à partir de la courbe diabétoïde typique de la carence en chrome. Cette réaction est vue comme un indicateur plus représentatif des concentrations de chrome.

Le chrome est excrété principalement dans les urines (5 à 10 µg/jour); une petite quantité est cependant éliminée dans les selles par le biais de la bile et de l'intestin grêle. On a signalé que chez les patients qui ne reçoivent aucune alimentation parentérale totale, la quantité de chrome excrétée dans les urines est inférieure à 5 µg/jour, tandis que chez les patients alimentés par solutions parentérales, la quantité de chrome excrétée est beaucoup plus élevée, variant de 10 à plus de 100 µg de chrome par jour. L'équilibre du chrome chez les patients alimentés par solutions parentérales peut être évalué en mesurant l'apport et l'excrétion de chrome.

Lorsque le chrome est administré par voie intraveineuse à des patients diabétiques, on a observé des concentrations accrues de chrome dans les urines en comparaison des



concentrations trouvées chez les personnes normales.

Un supplément de chrome administré lors d'une APT aide à prévenir les symptômes de carence en chrome tels qu'une tolérance altérée au glucose, l'ataxie, la neuropathie périphérique et un état de confusion semblable à celui observé dans l'encéphalopathie hépatique bénigne à modérée.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Le produit Micro +4 Injection est indiqué comme supplément aux solutions intraveineuses pour alimentation parentérale totale. Son emploi dans les solutions pour APT aide à maintenir les concentrations plasmatiques de zinc, de cuivre, de manganèse et de chrome et à prévenir la déplétion des réserves endogènes de ces éléments et l'apparition de symptômes de carence subséquents.

### **MISES EN GARDE**

Le produit Micro +4 Injection est une solution hypotonique qui doit être administrée dans des solutions pour injection seulement. Si des symptômes de toxicité apparaissent à cause de la présence d'un des oligo-éléments contenus dans Micro +4 Injection, il faut interrompre l'administration des solutions pour APT immédiatement. Il ne faut pas administrer le produit Micro +4 Injection non dilué par injection directe dans une veine périphérique en raison de la possibilité d'une phlébite attribuable à la perfusion.

### **PRÉCAUTIONS**

On doit tenir compte de la possibilité de rétention du zinc chez les patients présentant une dysfonction rénale et on doit prendre les précautions nécessaires étant donné que le zinc est excrété par les reins.

On doit également tenir compte de la possibilité de rétention du cuivre et du manganèse chez les patients présentant une obstruction biliaire et on doit prendre les précautions

nécessaires étant donné que le cuivre et le manganèse sont éliminés dans la bile.

Chez les patients diabétiques, on doit prendre en considération la contribution d'un supplément de chrome dans l'homéostasie du glucose. Chez tous les patients diabétiques, l'hyperglycémie doit également être maîtrisée par un traitement approprié.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

On n'a fait état d'aucune réaction indésirable associée aux quantités de zinc, de cuivre, de manganèse ou de chrome présentes dans ce produit. Ces quantités sont minimes et les symptômes de toxicité sont peu probables lorsqu'on administre les doses suggérées.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

#### **Zinc :**

Le zinc est un composé relativement non toxique mais qui peut présenter une toxicité lorsqu'il est administré par voie orale, par inhalation ou dans le cadre d'une hémodialyse. L'ingestion d'une quantité excessive de zinc est habituellement causée par l'ingestion d'aliments et de boissons conservés dans des contenants galvanisés et peut entraîner la diarrhée, des vomissements et de la fièvre. Dans la documentation, on a noté un cas d'intoxication suivant l'inhalation d'émanations d'oxyde de zinc ayant entraîné de la fièvre, des céphalées et des vomissements. En 1972, on a fait état d'un cas d'intoxication par le zinc chez un patient en hémodialyse dont l'eau était contaminée par du zinc. Le patient a souffert de nausées, de vomissements, de fièvre et d'anémie grave.

Quarante à quatre-vingts milligrammes de zinc par jour ont été administrés par perfusion sans occasionner de réactions indésirables. Aucune réaction indésirable n'a été signalée lorsqu'un groupe de 22 patients a reçu 20 mg par perfusion avant et après une intervention chirurgicale. On a fait état d'un cas de réactions indésirables chez un patient ayant reçu 10 mg de zinc par une perfusion d'une durée de une heure pendant 5 jours consécutifs. Les réactions indésirables signalées comprenaient la tachycardie, l'hypothermie, la

transpiration excessive et la vision trouble.

Un cas de surdosage, induit par une erreur locale d'ordonnance et causant la mort, a été signalé chez une personne recevant du zinc par voie intraveineuse. Une femme âgée de 72 ans et présentant une fistule entéro-cutanée produisant beaucoup de sécrétions a reçu par inadvertance une dose de 1 683 mg (7,4 g) de zinc par perfusion pendant une période de 60 heures. L'analyse du zinc sérique a révélé une concentration de zinc de 4 184 µg/100 mL. Les signes cliniques étaient l'oedème, la jaunisse, les vomissements, la diarrhée et l'oligurie.

Sept patients qui ont connu un surdosage accidentel (25 mg de zinc par litre de solution d'APT, ce qui équivaut à une dose de 50 à 70 mg de zinc par jour) ont présenté une hyperamylasémie (de 577 à 1 850 unités Klein; plage normale : 130 à 310).

**Cuivre :**

L'ingestion d'une quantité excessive de cuivre attribuable aux aliments et aux boissons conservés dans des contenants en cuivre ou en laiton, ou aux boissons vendues dans les distributeurs automatiques, a occasionné des maladies gastro-intestinales aiguës. Les réactions indésirables connues à la suite d'une ingestion de doses importantes de sulfate cuivrique (1 à 50 g) comprennent les nausées, les vomissements, un goût métallique dans la bouche, une sensation de brûlure dans l'oesophage et l'estomac, la colique, la diarrhée sanglante, des convulsions, l'hypotension et le coma, des lésions rénales accompagnées de nécrose rénale aiguë, la jaunisse associée aux lésions hépatiques et à l'hémolyse, l'anurie et l'oligurie, et l'anémie hémolytique.

Les symptômes de toxicité par le cuivre signalés comprennent la prostration, des modifications du comportement, la diarrhée, l'athrepsie progressive, l'hypotonie, la photophobie et l'oedème périphérique. On a noté que la D-pénicillamine est efficace comme antidote.

**Manganèse :**

Le manganèse est un élément relativement non toxique. Dans la documentation, on n'a fait état d'aucun cas de toxicité associée au manganèse chez les patients alimentés par solutions parentérales totales ou recevant du manganèse par voie orale.

La toxicité due au manganèse, le manganisme, est une maladie rare du système nerveux central qui peut apparaître à la suite d'une exposition professionnelle prolongée à la poussière des émanations de minerais de manganèse produites dans le traitement de l'acier. La fièvre des fondeurs peut survenir à la suite d'une exposition à des concentrations élevées d'oxyde de manganèse; quelques cas de pneumopathie ont été associés à l'exposition au manganèse.

**Chrome :**

Le chrome trivalent est un élément relativement non toxique. Le chrome trivalent a été administré chez des patients alimentés par solutions parentérales totales et présentant une carence en chrome, à des doses atteignant 250 µg/jour pendant deux semaines, sans qu'ils ne manifestent de signes de toxicité associée au chrome.

Les symptômes de toxicité associée au chrome qui ont été signalés pour d'autres composés comprennent les nausées, les vomissements, l'anémie, la gastro-entérite et des lésions rénales et hépatiques.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**POSOLOGIE**

L'éventail des doses des quatre oligo-éléments est :

**Zinc :**

**Adultes**

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, la dose intraveineuse

suggérée est de 2,5 à 4 mg de zinc par jour.

Chez l'adulte en état catabolique aigu, on recommande une dose additionnelle de 2 mg de zinc par jour.

Chez l'adulte stable présentant une perte liquidienne au niveau de l'intestin grêle, on recommande une dose additionnelle de 12,2 mg de zinc par litre de solution pour APT ou une dose additionnelle de 17,1 mg de zinc par kilogramme de selles ou de matières fécales s'écoulant par l'iléostomie.

### **Pédiatrie**

Chez les nourrissons nés à terme, et les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, on recommande 100 µg de zinc/kg/jour.

Chez les nourrissons prématurés dont le poids corporel est de 3 kg ou moins, on recommande 300 µg de zinc/kg/jour.

### **Cuivre :**

#### **Adultes**

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on recommande une dose de 0,5 à 1,5 mg de cuivre par jour en tant qu'additif.

#### **Pédiatrie**

Chez l'enfant, on recommande une dose de 20 µg de cuivre/kg/jour.

### **Manganèse :**

#### **Adultes**

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on recommande une dose de 0,15 à 0,8 mg de manganèse par jour en tant qu'additif.

#### **Pédiatrie**

Chez l'enfant, on recommande une dose de 2 à 10 µg de manganèse/kg/jour.

**Chrome :**

**Adultes**

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on recommande une dose de 10 à 15 µg de chrome par jour en tant qu'additif.

L'adulte dont le métabolisme est stable et qui présente une perte de liquide intestinal peut nécessiter 20 µg de chrome par jour et une surveillance fréquente des concentrations sanguines qui serviront de lignes directrices lors d'administrations subséquentes.

**Pédiatrie**

Chez l'enfant, on recommande une dose de 0,14 à 0,20 µg/kg/jour en tant qu'additif.

**ADMINISTRATION**

La surveillance routinière des concentrations plasmatiques du zinc, du cuivre, du manganèse et du chrome est recommandée comme ligne directrice au moment de l'administration.

**Zinc :** Les concentrations de zinc plasmatiques normales varient d'environ 68 à 136 µg/100 mL. Il faut surveiller fréquemment les concentrations de zinc dans le sang chez les patients recevant une dose plus élevée que la dose d'entretien habituelle de zinc.

**Cuivre :** Bien que les concentrations de cuivre plasmatiques normales chez l'adulte se situent entre 90 et 130 µg/100 mL, les concentrations sériques normales chez les nourrissons nés à terme sont d'environ le tiers de ces dernières. On a noté que ces valeurs augmentent graduellement durant la première semaine de vie, tombent à l'âge de deux mois sous les concentrations observées chez les adultes, augmentent de nouveau à l'âge de trois mois pour se situer dans la plage des concentrations observées chez les adultes, et augmentent encore à l'âge de huit mois pour atteindre une concentration au delà de la plage des adultes et, les valeurs persistent à une telle concentration durant le reste de l'enfance.

**Manganèse :** Le manganèse se retrouve lié dans le sérum et dans les érythrocytes. Les valeurs normales dans le sang humain ont été établies à 6 à 10 µg/mL.

**Chrome :** Les modifications du chrome sérique observées après une charge en glucose ou une injection d'insuline doivent être considérées avec prudence comme révélatrices du bilan en chrome. On a noté des concentrations sériques de 1 à 31 ng/mL. Les concentrations de chrome dans les cheveux fournissent une indication plus utile du bilan en chrome, avec 900 ppb chez les nouveau-nés, 440 ppb chez les enfants âgés de 24 à 36 mois, et 0,75 µg de chrome/g dans les cheveux de femmes nullipares.

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance Pharmaceutique

Dénomination commune (Dénomination chimique)	Formule moléculaire	Poids moléculaire
A. Sulfate de zinc (Sulfate de zinc heptahydrate)	ZnSO <sub>4</sub> • 7H <sub>2</sub> O	287,5
B. Sulfate cuivrique (Sulfate de cuivre pentahydrate)	CuSO <sub>4</sub> • 5H <sub>2</sub> O	249,68
C. Sulfate de manganèse (Sulfate de manganèse monohydrate)	MnSO <sub>4</sub> • H <sub>2</sub> O	169,01
D. Chlorure de chrome (Chlorure de chrome (CrCl <sub>3</sub> ) hexahydrate)	CrCl <sub>3</sub> • 6H <sub>2</sub> O	266,5

#### Description :

Le produit Micro +4 Injection est un supplément stérile à éléments multiples renfermant quatre oligo-éléments, utilisé comme supplément dans l'alimentation parentérale totale (APT).

Le sulfate de zinc est un cristal ou une poudre blanche cristalline inodore, incolore, transparente, facilement efflorescente, de saveur métallique astringente et soluble dans l'eau.

Le sulfate de cuivre se présente sous forme de poudre cristalline bleue. Il devient lentement efflorescent à l'air sec. Sa solution présente une acidité au test du papier tournesol. Il est facilement soluble dans l'eau et la glycérine, très soluble dans l'eau bouillante et légèrement soluble dans l'alcool.

Le sulfate de manganèse se présente sous forme de cristal rouge pâle légèrement efflorescent ou de poudre inodore de couleur pourpre. Il est soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool.

Le chlorure de chrome est un cristal inodore légèrement déliquescent de couleur vert foncé. Il est soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans l'acétone et quasiment insoluble dans l'éther.

**Composition :**

Chaque mL de Micro +4 Injection contient :	Micro +4 <u>Régulier</u>	Micro +4 <u>Concentré</u>
Zinc (sous forme de sulfate de zinc heptahydrate)	1 mg	5 mg
Cuivre (sous forme de sulfate cuivrique pentahydrate)	0,4 mg	1 mg
Manganèse (sous forme de sulfate de manganèse monohydrate)	0,1 mg	0,5 mg
Chrome (sous forme de chlorure de chrome hexahydrate)	4 µg	10 µg
Eau pour injection	q.s.	q.s.

De l'acide nitrique est employé pour ajuster le pH à environ 2,0.

**Stabilité et recommandations concernant l'entreposage :**

Micro +4 Injection doit être conservé à une température de 15 à 30°C à l'abri de la lumière et ne peut être congelé.

**Dilution pour administration par voie intraveineuse :**

On recommande l'addition aseptique du Micro +4 Injection sous une hotte à flux



laminaire aux solutés d'acides aminés/dextrose pour alimentation parentérale totale. Les solutions diluées doivent être employées dans les 24 heures suivant la dilution. Si la solution et son contenant le permettent, les solutés doivent être examinés visuellement avant d'être administrés, afin d'en déceler toute particule ou changement de couleur.

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Micro +4 Régulier sans agent de conservation, est disponible en fioles ambres à usage unique de 5 mL, boîtes de 10.

Micro +4 Concentré sans agent de conservation, est disponible en fioles ambres à usage unique de 10 mL, boîtes de 10.

**RÉFÉRENCES**

1. Tasman-Jones C, Kay RG, Lee SP. Zinc and copper deficiency with particular reference to parenteral nutrition. *Surg Ann* 1978; 10: 23-52.
2. Phillips GD, Odgers CL. Parenteral nutrition: current status and concepts. *Drugs* 1982; 23: 276-323.
3. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition 4th ed. New Academic Press 1977; 56-108, 170-242, 258-346.
4. Report of a WHO expert group on trace elements in human nutrition. *Tech Rep Ser Wld Hlth Org No 532*, 1973; 9-14, 20-4.
5. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979; 76: 458-467.
6. Zlotkin SH. Total parenteral nutrition in children. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32 (2): 381-400.
7. Howard L, Michalek AV. Home parenteral nutrition (HPN). *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 69-99.
8. Reynolds JE, ed. *Martindale: the extra pharmacopeia*. The Pharmaceutical Press, London 1982; 930-2, 937, 943-6, 1184-5.
9. Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition (TPN). *JAMA* 1979; 241: 496-8.
10. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 531-8.
11. Fell GS, Hall D, Shenkin A. Chromium requirements during intravenous nutrition, in Shapcott D, Hubert J, eds: *Chromium in nutrition and metabolism*, North-Holland Biomedical Press, Elsevier 1979; 105-11.
12. Expert Panel, AMA Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. *JAMA* 1979;241:2051-4.
13. Ellenhorn MJ, Barceloux DG, eds. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. Elsevier Science Publishing Co Inc, New York 1988; 1020, 1022-3, 1047-8, 1059-60, 1064-5.

14. Product Monograph M.T.E-4 and M.T.E-4 Concentrated, Novopharm/Lyphomed Pharmaceutical Co., 1988.