

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sulfate de zinc injectable, USP

Sulfate de zinc injectable
(Zn²⁺ à 1 mg/mL et à 5 mg/mL)
Électrolyte

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation initiale :
21 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262908

Sulfate de zinc injectable, USP

Sulfate de zinc injectable (Zn^{2+} à 1 mg/mL et à 5 mg/mL)

Électrolyte

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le zinc est un élément nutritionnel essentiel qui joue un rôle important dans de nombreux systèmes enzymatiques, soit en tant que métalloenzyme, soit en tant qu'activateur d'enzymes. Plus de 70 différentes métalloenzymes du zinc ont été caractérisées, notamment l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline, l'alcool déshydrogénase, la procarboxypeptidase, la superoxyde dismutase, la glycéraldéhydes-3-P déshydrogénase et la rétinène réductase.

Un métalloenzyme de zinc intervient également dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN, ce qui le rend important dans le processus normal de croissance et développement. Le zinc facilite la cicatrisation des plaies et contribue au maintien des sens du goût et de l'odorat et à l'hydratation normale de la peau.

La distribution du zinc est large et non uniforme, les concentrations les plus élevées se trouvant dans l'œil, la prostate, les reins, le foie, les muscles, les os, les dents (émail dentaire), les cheveux, les ongles et la peau. Le zinc est également présent dans le sang, 75 à 88 % du zinc total du sang humain normal se trouvant dans les globules rouges, 12 à 22 % dans le plasma et 3 % dans les leucocytes. Les taux normaux de zinc sont de 8,8 mcg/mL dans le sang total, 1,21 mcg/mL dans le plasma, 14,4 mcg/mL dans les érythrocytes et 1,0 mcg/mL dans le sérum.

Une étude portant sur 99 jeunes hommes en bonne santé a révélé une concentration moyenne de zinc dans le sérum de 102 mcg/100 mL (intervalle de 68 à 136). Trente à quarante pour cent du zinc plasmatique est lié à l'alpha 2-macroglobuline et 60 à 70 % sont faiblement liés à l'albumine.

Des modifications profondes des taux sanguins de zinc sont observées dans divers états pathologiques ainsi que dans des conditions de stress. Des taux plasmatiques de zinc inférieurs à la normale ont été signalés chez des patients atteints de tumeurs malignes, d'athérosclérose, de cirrhose post-alcoolique du foie et d'autres maladies du foie, de tuberculose et de lèpre, d'anémie pernicieuse non traitée, d'infections chroniques et aiguës, et après une lésion tissulaire aiguë, quelle qu'en soit l'origine.

Le zinc est principalement absorbé par l'intestin grêle. La principale voie d'excrétion du zinc est les fèces, qui contiennent la totalité du zinc excrété par voie endogène (sécrétions pancréatiques et intestinales) et le zinc non absorbé par l'alimentation. D'infimes quantités de zinc sont éliminées dans l'urine (0,3 à 0,6 mg/jour). Cependant, une zincurie accumulative a été observée à la suite de lourdes interventions chirurgicales, de brûlures graves, de néphrose, de cirrhose hépatique post-alcoolique, de porphyrie hépatique et de famine. Il y a également perte de zinc par le biais de la sueur, des cheveux et de la peau qui se desquame.

Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sous une nutrition parentérale totale (NPT), une excrétion anormale de zinc s'est produite à partir du tractus gastro-intestinal dans les selles diarrhéiques ainsi que par le liquide intestinal perdu par aspiration et écoulement fistuleux.

Une carence en zinc survient au cours d'une NPT de longue durée et, dans certains cas, pendant une NPT de courte durée, en particulier chez les patients atteints d'entéropathies de longue durée. Les patients sous NPT présentant une carence en zinc sont typiquement apathiques, déprimés, et développent une diarrhée, une alopecie et une éruption cutanée humide et eczémateuse dans le sillon nasogénien (pli nasolabial), suivie de lésions bulleuses ou pustuleuses sur d'autres parties du visage, dans l'aîne et sur les mains et les pieds. Ces affections sont inversées ou soulagées par l'administration de zinc. L'ensemble ou certains de ces symptômes de carence en zinc ont été signalés chez des adultes, des enfants et des prématurés, les manifestations cliniques les plus prédominantes étant les lésions cutanées et des diarrhées ressemblant aux symptômes de l'acrodermatite entéropathique.

Les taux plasmatiques de zinc ont également diminué chez les prématurés maintenus sous NPT sans supplémentation. Au cours des 10 à 12 dernières semaines de la grossesse, deux tiers des réserves de zinc du nourrisson sont conservés par la mère. Cette population de patients présente un risque élevé de carence en zinc, car ils naissent avec de faibles réserves corporelles, ont besoin de zinc pour leur croissance et peuvent présenter un bilan négatif en zinc jusqu'à 60 jours après la naissance.

Par conséquent, l'apport de zinc pendant la NPT prévient le développement des symptômes de carence suivants : parakératose, hypogénie, anorexie, dysosmie, géophagie, hypogonadisme, retard de croissance et hépatosplénomégalie.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le Sulfate de zinc injectable, USP (sulfate de zinc injectable) est indiqué comme supplément aux solutions intraveineuses administrées pour la NPT. Son administration dans les solutions de NPT permet de maintenir les taux plasmatiques de zinc et de prévenir l'épuisement des réserves endogènes de zinc et les symptômes de carence qui en découlent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le Sulfate de zinc injectable, USP est une solution hypotonique qui ne doit être administrée que dans des solutés.

En cas de symptômes de toxicité dus au zinc, cesser immédiatement la supplémentation en solutions de NPT.

Ne pas administrer le Sulfate de zinc injectable, USP non dilué par injectable directement dans une veine périphérique en raison du risque de phlébite de perfusion.

La possibilité d'une rétention de zinc doit être prise en compte chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, la prudence étant de mise puisque le zinc est excrété par les reins.

Embolie pulmonaire causée par des précipités vasculaires pulmonaires

Des précipités vasculaires pulmonaires provoquant des embolies vasculaires pulmonaires et une détresse pulmonaire ont été signalés chez des patients sous nutrition parentérale. La cause de la

formation de ces précipités n'a pas été déterminée dans tous les cas; cependant, dans certains cas mortels, des embolies pulmonaires sont survenues consécutivement à la formation de précipités de phosphate de calcium. Une précipitation s'est produite après le passage à travers un filtre intégré; la formation de précipités *in vivo* peut également s'être produite. Si des signes de détresse pulmonaire se manifestent, la perfusion doit être immédiatement interrompue et une évaluation médicale doit être amorcée. Outre l'inspection de la solution, il faut régulièrement examiner le dispositif de perfusion et le cathéter pour déceler la présence de précipités.

Lésions veineuses et thrombose

Il faut également tenir compte de l'osmolarité de la solution finale de nutrition parentérale lors de la détermination de l'administration périphérique ou centrale. Les solutions ayant une osmolarité de 900 mOsmol/L ou plus doivent être perfusées par un cathéter central. La perfusion de solutions nutritionnelles hypertoniques dans une veine périphérique peut entraîner une irritation veineuse, des lésions veineuses et/ou une thrombose. La principale complication de l'accès périphérique est la thrombophlébite veineuse, qui se manifeste par une douleur, un érythème, une sensibilité ou un cordon palpable. Retirer le cathéter dès que possible, si une thrombophlébite se développe.

Toxicité de l'aluminium

Le sulfate de zinc injectable contient de l'aluminium qui peut être toxique. L'aluminium, à raison d'une administration prolongée par voie parentérale, peut donner lieu à l'atteinte de concentrations toxiques en présence d'une fonction rénale diminuée. Les nouveau-nés prématurés y sont particulièrement vulnérables en raison de l'immaturation de leurs reins et de leurs besoins de grandes quantités de solutions de calcium et phosphate, qui contiennent également de l'aluminium.

Les patients dont la fonction rénale est altérée, y compris les nouveau-nés prématurés, qui reçoivent plus de 4 à 5 mcg/kg/jour d'aluminium parentéral peuvent accumuler de l'aluminium à des niveaux associés à la toxicité du système nerveux central et des os. Une charge tissulaire peut se produire à des taux d'administration encore plus faibles.

L'exposition à l'aluminium provenant du sulfate de zinc injectable ne dépasse pas 0,6 mcg/kg/jour. Lors de la prescription de sulfate de zinc injectable pour une utilisation dans le contexte d'une nutrition parentérale contenant d'autres produits parentéraux de petit volume, l'exposition quotidienne totale du patient à l'aluminium provenant du mélange doit être prise en compte et maintenue à un maximum de 5 mcg/kg/jour.

EFFETS INDÉSIRABLES

Carence en cuivre

Plusieurs exposés de cas postcommercialisation ont fait état de doses élevées de suppléments de zinc (environ 10 fois la dose recommandée de 3 mg/jour de Sulfate de zinc injectable chez l'adulte) prises sur des périodes prolongées (c'est-à-dire des mois à des années) peuvent entraîner une diminution de l'absorption entérale du cuivre et une carence en cuivre. Selon ces

exposés de cas, les complications observées de la carence en cuivre étaient les suivantes : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, myélonuropathie et protéinurie de type néphrotique.

Si un patient présente des signes et symptômes de carence en cuivre pendant le traitement par sulfate de zinc injectable, il faut interrompre le traitement par le zinc et vérifier les taux de zinc, de cuivre et de céruloplasmine. La carence en cuivre doit être traitée par l'administration d'un supplément de cuivre et l'arrêt de la supplémentation en zinc.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aux produits d'insuline contenant du zinc administrés par voie sous-cutanée ont été signalées dans les exposés de cas postcommercialisation. Les réactions rapportées comprenaient induration au point d'injection, érythème, prurit, éruption papuleuse, urticaire généralisée, enflure du visage et dyspnée. Les patients n'ont pas manifesté de symptômes après être passés à une insuline sans zinc ou à un autre produit d'insuline contenant une quantité réduite de zinc. Dans certains cas, les tests d'allergie ont confirmé une allergie au composant zinc du produit d'insuline. En cas de réactions d'hypersensibilité, cesser l'administration du Sulfate de zinc injectable et mettre en place un traitement médical approprié.

SURDOSAGE

Le zinc est un composé relativement non toxique, mais la toxicité peut survenir par administration orale, inhalation et hémodialyse. L'ingestion d'un excès de zinc provient généralement de la conservation d'aliments ou de boissons dans des contenants galvanisés, ce qui entraîne des diarrhées, des vomissements et de la fièvre. Un rapport d'intoxication à la suite de l'inhalation de fumées d'oxyde de zinc provoquant fièvre, maux de tête et vomissements a été rapporté dans la littérature. En 1972, un cas d'empoisonnement au zinc a été signalé chez un patient sous hémodialyse dont l'eau était contaminée par du zinc. Le patient a manifesté des nausées, de la fièvre et une grave anémie.

Des perfusions de 40 à 80 mg/jour de zinc ont été administrées sans effets secondaires apparents. Aucun effet indésirable n'a été signalé lorsqu'un groupe de 22 patients a reçu une perfusion de 20 mg avant et après une intervention chirurgicale. Un cas d'effets indésirables a été rapporté lorsqu'une dose quotidienne de 10 mg de zinc a été perfusée pendant une heure sur 5 jours. Les effets indésirables étaient les suivants : tachycardie, hypothermie, transpiration abondante et vision trouble.

Un décès est survenu à la suite d'un surdosage de zinc par voie intraveineuse attribuable à une erreur de prescription locale. Une femme de 72 ans présentant une fistule entéro-cutanée à haut débit a reçu par inadvertance 46 mmol (7,4 g) de sulfate de zinc en perfusion sur une période de 60 heures. L'analyse de son zinc sérique a révélé un taux de zinc de 4184 mcg/100 mL. Les manifestations cliniques étaient les suivantes : œdème, jaunisse, vomissements, diarrhée et oligurie.

Sept patients ayant reçu un surdosage accidentel (25 mg de zinc/litre de solution de NPT, soit l'équivalent de 50 à 70 mg de zinc/jour) ont présenté une hyperamylasémie (557 à 1850 unités de Klein, la normale étant de 130 à 310).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

Les doses suggérées sont :

Adultes

Chez l'adulte au métabolisme stable recevant une NPT, la posologie recommandée par voie intraveineuse est de 2,5 à 4 mg de zinc par jour.

En cas d'état catabolique aigu, il est recommandé d'ajouter 2 mg de zinc par jour.

Chez les adultes dont l'état est stable et qui présentent une perte de liquide au niveau de l'intestin grêle, il est recommandé d'administrer 12,2 mg supplémentaires de zinc par litre de solution de NPT, ou 17,1 mg supplémentaires de zinc par kg de selles ou de produit de l'iléostomie.

Enfants

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

Pour les nourrissons prématurés pesant jusqu'à 3 kg de poids corporel, 300 mcg de zinc/kg/jour sont recommandés.

Administration

La surveillance périodique des taux plasmatiques de zinc est suggérée comme ligne directrice pour une administration adéquate.

Les concentrations plasmatiques normales de zinc varient approximativement entre 68 et 136 mcg par 100 mL. Surveiller périodiquement les taux sanguins de zinc chez les patients recevant plus que la dose habituelle d'entretien.

Le Sulfate de zinc injectable, USP est destiné à une utilisation intraveineuse après dilution uniquement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

| | |
|-----------------------|--|
| Nom propre : | Sulfate de zinc |
| Nom chimique : | Sulfate de zinc heptahydraté |
| Formule moléculaire : | ZnSO ₄ · 7H ₂ O |
| Masse moléculaire : | 287,54 g/mol |
| Description : | Le sulfate de zinc se présente sous la forme de prismes ou de petites aiguilles incolores et transparentes et peut se présenter sous la forme d'une poudre granuleuse et cristalline blanche. Le sulfate de zinc est inodore et efflorescent à l'air sec. Ses solutions sont acides au tournesol. Le sulfate de zinc heptahydraté est très soluble dans l'eau, librement soluble dans la glycérine, insoluble dans l'alcool. 4,4 mg de sulfate de zinc heptahydraté équivaut approximativement à 1 mg de zinc. |

Dilution pour usage intraveineux

On recommande l'ajout aseptique de Sulfate de zinc injectable, USP au composant acide aminé / dextrose d'une solution NPT sous une hotte à flux laminaire. Tout autre ajout au sac IV doit être évalué par un pharmacien pour en vérifier la compatibilité. Les questions au sujet de la compatibilité peuvent être soumises à Fresenius Kabi Canada.

Après dilution, la solution doit être utilisée dans les 24 heures.

Inspecter visuellement les médicaments parentéraux pour déceler toute particule ou coloration anormale avant l'administration lorsque le contenant et la solution le permettent.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Chaque mL de Sulfate de zinc injectable, USP contient :

| | Sulfate de zinc à 1 mg/mL | Sulfate de zinc à 5 mg/mL |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Zinc (sous forme de sulfate de zinc heptahydraté) | 1 mg | 5 mg |
| Eau pour injection | q.s. | q.s. |

De l'acide sulfurique est utilisé pour ajuster le pH.

Le Sulfate de zinc injectable, USP (sulfate de zinc injectable) se présente en deux concentrations :

1 mg/mL de zinc, en fioles à usage unique de 10 mL, en boîtes de 10.

5 mg/mL de zinc, en fioles à usage unique de 5 mL, en boîtes de 10.

Le bouchon des fioles n'est pas fabriqué en latex de caoutchouc naturel.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 20 °C et 25 °C. Protéger du gel.

RÉFÉRENCES

1. Boddapati S, Yang K and Murty R. Intravenous solution compatibility and filter-retention characteristics of trace element preparations. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:1731-1736.
2. Ellenhorn MJ and Barceloux, eds. *Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Elsevier Science Publishing Co. Inc., New York, 1988; 1064-1065.
3. Expert Panel, AMA Department of Food and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. *JAMA* 1979; 241: 2051-2054.
4. Phillips GD and Odgers CL. Parenteral Nutrition: Current status and concepts. *Drug* 1982; 23: 276-323.
5. Report of a WHO expert group on trace elements in human nutrition. 3 Zinc Tech. Rep. Ser. *Wed. Hlth. Org. No. 532*, 1973; 9-14.
6. Reynolds JE ed. *Martindale. The Extra Pharmacopeia*. The Pharmaceutical Press, London 1982; 943-946.
7. Tasman-Jones C, Kay RG and Lee SP. Zinc and copper deficiency, with particular reference to parenteral nutrition. *Surg. Annu* 1978, 10: 23-52.
8. Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. 4th ed. New Academic Press 1977; 196-242.
9. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB and Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 19.
10. Zlotkin SH. Total parenteral nutrition in children. *Pediatr Clin North Am*, 1985; 32(2):381- 400.
11. Brocks A, Reid H, Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *Br Med J*, 1977; May 28;1(6073):1390-1.
12. MICRO Zn; Zinc Sulfate Injection, USP (Zn^{2+} à 1 mg/mL et à 5 mg/mL), Numéro de contrôle de la présentation : N.D., Monographie de produit, Sandoz Canada Inc.

La monographie de ce produit est disponible à l'adresse suivante :

<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>

ou en communiquant avec le promoteur, Fresenius Kabi Canada, Ltée au 1-877-821-7724

Préparé par : Fresenius Kabi Canada Ltée.

Date de préparation : 21 novembre 2022