

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**MICRO +4 RÉGULIER**

Injection de 4 oligo-éléments

Zinc, 1 mg/mL  
Cuivre, 0,4 mg/mL  
Manganèse, 0,1 mg/mL  
Chrome, 4 mcg/mL  
USP  
Intraveineuse

Combinaison d'électrolytes

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec, Canada  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
25 AVR 1994

Date de révision :  
03 MAI 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278926

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique (enfants)	05/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	05/2021

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>3</b>
1.1 Enfants	3
1.2 Personnes âgées	3
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>3</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>3</b>
4.1 Considérations posologiques	3
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>8</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>8</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	8
9.4 Interactions médicament-médicament	8
9.5 Interactions médicament-aliment	8
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	8
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	9
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>9</b>
10.1 Mode d'action	9
10.2 Pharmacodynamie	10
10.3 Pharmacocinétique	11
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b>	<b>13</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES</b>	<b>14</b>
<b>13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES</b>	<b>14</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>15</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE</b>	<b>15</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b>	<b>15</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b>	<b>16</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

MICRO +4 RÉGULIER (Injection de 4 oligo-éléments USP) est indiqué pour :

- utilisation comme supplément aux solutions intraveineuses pour alimentation parentérale totale (APT). Son administration dans les solutions pour APT aide à maintenir les taux 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.

**1.1 Enfants** ( $\leq 18$  ans): MICRO +4 RÉGULIER est indiqué pour une utilisation dans la population pédiatrique (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

**1.2 Personnes âgées** ( $\geq 65$  ans): MICRO +4 RÉGULIER est indiqué pour une utilisation dans la population gériatrique. Aucun n'ajustement de dose n'est requis.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- MICRO +4 RÉGULIER est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

La surveillance systématique des concentrations plasmatiques du zinc, du cuivre, du manganèse et du chrome est suggérée comme ligne directrice pour l'administration.

#### Zinc

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

#### Cuivre

Bien que les concentrations de cuivre plasmatiques normales chez l'adulte se situent entre 90 et 130 mcg/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 trouve lié dans le sérum et dans les érythrocytes. Les valeurs normales dans le sang humain ont été établies entre 6 et 10 mcg/mL.

## **Chrome**

Les modifications du chrome sérique observées après une surcharge en glucose ou une injection d'insuline devraient être considérées avec prudence comme révélatrices du bilan en chrome. On a noté des concentrations sériques de 1 à 31 ng/mL. Les taux de chrome dans les cheveux peuvent fournir 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 mcg de chrome/g dans les cheveux de femmes nullipares.

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

L'éventail des doses suggérées 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 suggère une dose additionnelle de 2 mg de zinc/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 (≤ 18 ans)

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

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

### **Cuivre**

#### Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 0,5 à 1,5 mg de cuivre par jour.

#### Pédiatrie (≤ 18 ans)

Pour les patients pédiatriques, on suggère une dose de 20 mcg de cuivre/kg/jour.

## **Manganèse**

#### Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 0,15 à 0,8 mg de manganèse par jour.

#### Enfants (≤ 18 ans)

Les doses de manganèse suivantes sont recommandées :

Nourrissons pesant jusqu'à 10 kg : ≤ 1 mcg par kg/jour  
Enfants ≤ 15 kg : 1 mcg par kg/jour, avec une dose quotidienne maximale de 15 mcg  
Enfants de 15,1 à 40 kg : 15 mcg par kg/jour  
Enfants et adolescents > 40 kg : les préparations d'oligoéléments pour adultes doivent être prescrites.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

### **Chrome**

#### Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 10 à 15 mcg de chrome par jour.

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

#### Enfants (≤ 18 ans)

Pour les patients pédiatriques, on suggère une dose additive de 0,14 à 0,20 mcg /kg/jour.

### **4.3 Reconstitution**

Non applicable.

### **4.4 Administration**

L'addition aseptique du MICRO +4 RÉGULIER aux solutés d'acides aminés/dextrose pour alimentation parentérale totale sous une hotte à flux laminaire est recommandée. Après dilution, la solution doit être utilisée dans les 24 heures, voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.

Si la solution et son contenant le permettent, les solutés parentéraux devraient être examinés visuellement avant d'être administrés, afin d'en déceler toute particule et tout changement de couleur.

## **5 SURDOSAGE**

### **Zinc**

La toxicité au zinc peut survenir avec l'administration orale, l'inhalation et l'hémodialyse. L'ingestion de quantités excessives de zinc résulte habituellement des aliments ou des boissons mis en boîte dans des contenants galvanisés et se manifeste par de la diarrhée, des vomissements et de la fièvre. On a signalé dans un article médical un cas d'intoxication à la suite de l'inhalation d'oxyde de zinc causant de la fièvre, des maux de tête et des vomissements. En 1972, on a signalé un cas d'empoisonnement dû au zinc chez un patient sous hémodialyse faite avec de l'eau contaminée par le zinc. Le patient a développé de la nausée, des vomissements, de la fièvre et une anémie sévère.

Des perfusions de 40 à 80 mg de zinc par jour ont été utilisées sans effet néfaste apparent. On n'a signalé aucune réaction indésirable lorsqu'un groupe de 22 patients a reçu une perfusion de 20 mg avant et après la chirurgie. On a signalé des réactions indésirables lorsqu'on a perfusé une dose quotidienne de 10 mg de zinc sur une période d'une heure pendant 5 jours. Les effets secondaires étaient la tachycardie, l'hypothermie, une sudation abondante et une vision brouillée.

Un décès est survenu à la suite d'une dose excessive de zinc par voie intraveineuse dû à une erreur locale de prescription. Une femme de 72 ans ayant une fistule entérocutanée de débit élevé a reçu par erreur 44 mmol de sulfate de zinc (7,4 g) par infusion 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 furent l'œdème, la jaunisse, les vomissements, la diarrhée et l'oligurie.

Sept patients qui ont reçu une dose excessive par erreur (25 mg zinc/litre de solution d'alimentation parentérale totale; l'équivalent de 50 à 70 mg de zinc/jour) ont manifesté de l'hyperamylasémie (557 à 1 850 unités Klein; normale : 130 à 310).

### **Cuivre**

L'ingestion d'un excès de cuivre due à la conservation de nourriture ou de boissons dans des récipients en cuivre ou en laiton, et aux boissons provenant de machines distributrices, a provoqué des maladies gastro-intestinales aiguës. Les réactions indésirables survenues après l'ingestion de larges doses de sulfate de cuivre (1 à 50 g) incluent les nausées, les vomissements, un goût métallique, une sensation de brûlure dans l'œsophage et dans l'estomac, la colique, la diarrhée saignante, des convulsions, de l'hypotension et un coma, des lésions rénales avec nécrose rénale aiguë, la jaunisse associée à une lésion hépatique et à l'hémolyse, l'anurie et l'oligurie, et l'anémie hémolytique.

Les symptômes de toxicité au cuivre qui ont été signalés incluent la prostration, un changement de comportement, la diarrhée, le marasme progressif, l'hypotonie, la photophobie et l'œdème périphérique. On a rapporté que la D-pénicillamine est un antidote efficace.

### **Manganèse**

La toxicité au manganèse (manganisme), une maladie rare du système nerveux central, peut survenir à la suite d'une exposition professionnelle chronique à la poussière du minerai de manganèse ou aux émanations qui se dégagent lors des procédés de transformation de l'acier. Un syndrome de fièvre aux émanations de métal peut survenir après une exposition à de fortes concentrations d'oxyde de manganèse; quelques cas de pneumonite ont été associés à l'exposition au manganèse.

Des doses élevées de manganèse peuvent entraîner un dépôt dans les noyaux gris centraux du cerveau et provoquer des événements toxiques qui se manifestent par des signes et des symptômes qui ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson, en plus de symptômes neuropsychiatriques. Si le traitement dure plus de 4 semaines, il faut surveiller le taux de manganèse et, en cas d'excès de manganèse, arrêter l'administration de la nutrition parentérale et mettre en place des mesures correctives.

### **Chrome**

Le chrome trivalent a été administré à des patients recevant une alimentation parentérale totale, démontrant une déficience chromique à des doses allant jusqu'à 250 mcg/jour pendant deux semaines, sans aucun signe de toxicité chromique.

Des symptômes de toxicité chromique qui ont été rapportés pour d'autres composés incluent la nausée, les vomissements, l'anémie, la gastro-entérite et les lésions rénales et hépatiques.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique/ concentrations	Ingrédients non médicinaux
intraveineuse	Liquide / zinc : 1 mg/ mL cuivre : 0.4 mg/ mL manganèse : 0.1 mg/ mL chrome : 4 mcg/ mL	l'acide nitrique, l'eau pour injection

COMPOSITION : MICRO +4 RÉGULIER (Injection de 4 oligo-éléments USP) est un additif multi-éléments stérile de 4 oligo-éléments pour utilisation comme additif pour l'Alimentation Parentérale Totale (APT). Chaque mL de MICRO +4 RÉGULIER contient 1 mg/mL de zinc sous forme de sulfate de zinc heptahydrate, 0,4 mg/mL de cuivre sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate, 0,1 mg/mL de manganèse sous forme de sulfate de manganèse monohydrate et 4 mcg/mL de chrome sous forme de chlorure de chrome hexahydrate.

CONDITIONNEMENT : MICRO +4 RÉGULIER (Injection de 4 oligo-éléments USP) est disponible dans des fioles ambres à usage unique sans conservateur de 5 mL, boîtes de 10.

Le bouchon n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

MICRO +4 RÉGULIER (Injection de 4 oligo-éléments USP) est une solution hypotonique qui devrait 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 RÉGULIER, on doit interrompre l'administration des solutions pour APT immédiatement.

Ne pas donner MICRO +4 RÉGULIER non dilué par injection directe dans une veine périphérique à cause de la possibilité de phlébite au niveau du site d'infusion.

### Endocrinien et métabolisme

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

On devrait également tenir compte de la possibilité de rétention du cuivre et du manganèse chez les patients présentant une obstruction biliaire et on devrait prendre les précautions nécessaires étant donné que le cuivre et le manganèse sont éliminés dans la bile.

### **Neurologique**

Un excès de manganèse peut entraîner un dépôt dans les noyaux gris centraux du cerveau et provoquer des événements toxiques qui se manifestent par des signes et des symptômes qui ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson, en plus de symptômes neuropsychiatriques.

### **Rénal**

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ignore si MICRO +4 RÉGULIER peut entraîner des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la fécondité.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si ce MICRO +4 RÉGULIER est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Aucune réaction indésirable n'a été rapportée, associée aux quantités de zinc, de cuivre, de manganèse ou de chrome présentes dans ce produit. Les quantités sont minimales et les symptômes de toxicité sont peu probables lorsqu'on administre les doses suggérées.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'a été établie.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les éventuelles interactions avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

### Zinc

Le zinc est un élément nutritif essentiel qui est important dans plusieurs systèmes enzymatiques soit comme métalloenzyme, soit comme activateur enzymatique. Plus de 70 différentes métalloenzymes de zinc ont été distinguées incluant l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline, l'alcool déshydrogénase, la procarboxypeptidase, la superoxyde dismutase, la glycéraldéhyde-3-P déshydrogénase et la rétinène réductase.

Une métalloenzyme de zinc est également impliquée dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN, de là son importance dans le processus normal de croissance et de développement. Le zinc facilite la guérison des blessures et aide à maintenir les sens du goût et de l'odorat et l'hydratation normale de la peau.

### Cuivre

Le cuivre est un élément nutritif essentiel qui est important dans plusieurs systèmes enzymatiques soit comme métalloenzyme ou comme activateur enzymatique tels que : le 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 reliée au développement et au maintien des liaisons protéiniques du collagène, à la structure et au fonctionnement du système nerveux central, au métabolisme du fer, à l'érythropoïèse et à la pigmentation.

### Manganèse

Le manganèse, un élément essentiel, est un composant de plusieurs métalloenzymes, de la pyruvate-carboxylase et de la superoxyde dismutase, et un cofacteur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques incluant la polymérase, la galactotransférase, l'arginase et la cholinestérase.

Une déficience en manganèse a été démontrée chez de nombreux animaux et chez un sujet humain déficient en vitamine K dont les symptômes ont inclus un retard de la coagulation du sang, une légère dermatite évanescence; des cheveux et de la barbe qui prennent une teinte rouge; un ralentissement dans la pousse des cheveux, des ongles et de la barbe; des nausées et des vomissements occasionnels; une diminution coïncidente des phospholipides et des triglycérides sériques; et une perte de poids modérée.

### Chrome

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

L'administration de suppléments chromiques aux patients présentant une déficience en chrome peut favoriser une normalisation de la courbe de tolérance au glucose à partir de la courbe diabétoïde typique à la déficience chromique. Ce résultat est considéré comme un indice plus significatif des taux de chrome.

Lorsque le chrome fut administré aux diabétiques par voie intraveineuse, on a remarqué des taux accrus de chrome dans les urines en comparaison à ceux de personnes normales.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### **Zinc**

Lors d'une étude chez 99 jeunes hommes en santé, on a rapporté une concentration moyenne de zinc sérique de 102 mcg/100 mL (intervalle : 68 à 136). Trente à quarante pour cent du zinc plasmatique sont liés à l'alpha-2-macroglobuline et soixante à soixante-dix pour cent sont faiblement liés à l'albumine.

De profonds changements dans les taux sanguins de zinc sont observés lors de plusieurs maladies et sous des conditions de stress. On a rapporté des taux de zinc plasmatique sous la normale chez les patients avec des tumeurs malignes, de l'athérosclérose, une cirrhose du foie causée par l'alcoolisme et d'autres maladies du foie, la tuberculose et après de graves blessures des tissus, quelle qu'en soit l'origine.

Des déficiences en zinc surviennent lors d'alimentation parentérale totale prolongée et dans certains cas, lors de courtes périodes d'alimentation parentérale totale particulièrement chez les patients souffrant d'entéropathies chroniques. Les patients recevant une alimentation parentérale totale et ayant une déficience en zinc sont de façon caractéristique apathiques, déprimés et développent de la diarrhée, de l'alopécie et une éruption eczémateuse moite dans le pli naso-labial, suivi de lésions bulleuses ou pustuleuses sur d'autres parties du visage, de l'aine, et sur les mains et les pieds. Ces conditions sont renversées ou soulagées par l'administration de zinc. Quelques-uns ou tous ces symptômes de déficience en zinc ont été rapportés chez les adultes, les enfants et les bébés prématurés. Les manifestations cliniques les plus prédominantes rapportées étant des lésions de la peau et de la diarrhée ressemblant aux symptômes d'acrodermatite entéropathique.

Les niveaux de zinc plasmatique diminuent aussi chez les bébés prématurés maintenus sous alimentation parentérale totale sans supplément. Durant les 10 à 12 dernières semaines de grossesse, les deux tiers des réserves de zinc du nourrisson sont transférés de la mère. Cette population de patients a de grands risques de développer une déficience en zinc parce qu'ils sont nés avec de faibles réserves corporelles, qu'ils ont besoin de zinc pour la croissance et que leur bilan de zinc peut être négatif jusqu'à 60 jours après leur naissance.

Ainsi, l'addition de zinc durant l'alimentation parentérale totale prévient le développement des symptômes de carence suivants : la parakérose, l'hypoguesie, l'anorexie, la dysosmie, la géophagie, l'hypogonadisme, le retard de croissance et l'hépatosplénomégalie.

### **Cuivre**

Une carence en cuivre a été signalée chez les bébés nourris au lait de vache et chez les bébés sous-alimentés réhabilités par des diètes à haute teneur en calories et à faible teneur en cuivre. Les symptômes alors rencontrés incluent l'anémie, l'hypoprotéinémie, de faibles taux sériques de cuivre et de fer, la neutropénie, la diarrhée et les changements osseux rappelant le scorbut.

Les adultes et les enfants recevant une alimentation parentérale totale sans supplément de cuivre ont démontré ces mêmes symptômes avec une diminution parallèle du cuivre plasmatique.

L'ajout de cuivre durant une APT aide à prévenir le développement des symptômes de déficience suivants : la leucopénie, la neutropénie, l'anémie, une diminution du taux de céruloplasmine, une formation diminuée de transferrine et une déficience secondaire en fer.

### **Manganèse**

L'administration de manganèse aide à prévenir les symptômes de déficience comme la nausée et les vomissements, la perte de poids, la réduction des taux plasmatiques de phospholipides et de triglycérides, la dermatite et les changements dans la pousse des cheveux et dans leur couleur.

### **Chrome**

Un supplément de chrome durant l'alimentation parentérale totale aide à prévenir les symptômes de déficience qui incluent une diminution de la tolérance au glucose, l'ataxie, la neuropathie périphérique et un état confusionnel semblable à l'encéphalopathie hépatique légère ou modérée.

## **10.3 Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

#### Zinc

Le zinc est absorbé principalement au niveau de l'intestin grêle.

#### Cuivre

Le cuivre est absorbé principalement au niveau de l'estomac et du jéjunum; cependant, le mécanisme exact d'absorption n'est pas clair.

#### Manganèse

Le manganèse alimentaire est faiblement absorbé.

### **Distribution :**

#### Zinc

La distribution du zinc est répandue et non uniforme, les plus fortes concentrations se trouvant dans les yeux, la prostate, les reins, le foie, les muscles, les os, les dents (émail dentaire), les cheveux, les ongles et la peau. On trouve 75 à 88 % de la totalité du zinc du sang normal 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 entier, 1,21 mcg/mL dans le plasma, et 14,4 mcg/mL dans les érythrocytes.

#### Cuivre

Chez l'homme, les plus fortes concentrations de cuivre se trouvent dans le foie et le cerveau. Les taux sériques et plasmatiques normaux se situent entre 90 et 130 mcg/100 mL (moyenne approximative de 110 mcg/100 mL).

#### Manganèse

Il est estimé que le corps d'un homme normal de 70 kg contient de 12 à 20 mg de manganèse. Cette quantité relativement faible est largement répartie sans concentration remarquable. Cependant, la concentration du manganèse tend à être plus élevée dans les tissus riches en

mitochondries (foie, reins et pancréas). L'emmagasiner d'une réserve de manganèse ne se produit habituellement pas.

### Chrome

La distribution du chrome se fait dans tout le corps en faibles concentrations, sans concentration spéciale dans un tissu en particulier. Le chrome plasmatique est lié à la sidérophilline (transferrine), une  $\beta_1$ -globuline. On a rapporté des taux sériques de 1 à 31 ng de chrome par mL. L'absorption par les tissus est rapide avec une clairance plasmatique qui a lieu en plusieurs jours. Puisqu'il ne semble pas y avoir d'équilibre entre le chrome plasmatique et le chrome tissulaire, les taux sanguins ne sont pas considérés comme des indicateurs précis de l'état du chrome corporel.

### **Métabolisme :**

#### Cuivre

Le cuivre absorbé est faiblement lié à l'albumine sérique et aux acides aminés pour le transport et pour l'échange avec les tissus. Après avoir atteint le foie, le cuivre est soit emmagasiné, soit relâché pour incorporation dans l'érythrocytine, la céruloplasmine et les nombreuses enzymes contenant du cuivre.

Environ 60 % du cuivre dans les globules rouges sont associés à l'érythrocytine alors que le reste est plus faiblement lié aux protéines.

Le cuivre dans le plasma est présent sous deux formes principales dont 90 % sont fortement liés 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, les hormones et la grossesse influent sur les concentrations plasmatiques et hépatiques du cuivre.

#### Manganèse

Le manganèse plasmatique est lié à une  $\beta_1$ -globuline, la transferrine. Les taux normaux de manganèse dans le sang entier varient entre 6 et 10 mcg/L.

### **Élimination :**

#### Zinc

La voie principale d'excrétion du zinc est par les selles qui contiennent la totalité du zinc endogène excrété (sécrétions pancréatiques et intestinales) et le zinc qui n'a pas été absorbé de l'alimentation. De faibles quantités de zinc sont éliminées dans l'urine (0,3 à 0,6 mg/jour). Cependant, une zincurie cumulative a été observée à la suite d'opérations majeures, de graves brûlures, de néphrose, de cirrhose du foie due à l'alcoolisme, de porphyrie hépatique et d'inanition. Le zinc est également éliminé *via* la sueur, les cheveux et la peau exfoliée.

Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale recevant une alimentation parentérale totale (APT), une excrétion anormale de zinc est survenue par les voies gastro-intestinales dans les selles de diarrhée et par le liquide intestinal perdu par la succion et l'écoulement fistulaire.

#### Cuivre

Le cuivre est excrété principalement dans la bile (approximativement 80 %) sous forme d'un complexe protéinique non absorbable, 18 % *via* la paroi intestinale et 2 à 3 % *via* l'urine. Ainsi, l'ingestion de 2 à 5 mg de cuivre par jour résulterait en des pertes de cuivre de 0,6 à 2 mg par jour, dont 0,01 à 0,06 mg dans l'urine. Comparativement, de faibles quantités sont perdues par le biais des menstruations et de la transpiration.

#### Manganèse

La bile est la voie principale d'excrétion du manganèse et le foie semble maintenir l'homéostasie du manganèse. Cependant, lorsque la voie biliaire est bloquée ou surchargée, la sécrétion par des voies auxiliaires (les sucs pancréatiques et les parois du duodénum, du jéjunum et de l'iléon) augmente. L'excrétion urinaire, qui est négligeable, peut être augmentée par l'administration d'agents chélateurs.

#### Chrome

Le chrome est excrété principalement dans l'urine (5 à 10 mcg/jour) avec de petites quantités perdues dans les selles *via* la bile et l'intestin grêle. Chez les sujets ne recevant pas d'alimentation parentérale totale, on rapporte un chrome urinaire de moins de 5 mcg/jour, tandis que les patients recevant une alimentation parentérale totale ont excrété des taux beaucoup plus élevés, allant de 10 à plus de 100 mcg de chrome par jour. L'équilibre chromique chez les patients recevant une alimentation parentérale totale peut être déterminé par l'indice d'absorption et d'excrétion du chrome.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Non applicable.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### Zinc

Nom propre : Sulfate de zinc

Nom chimique : Sulfate de zinc heptahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 287,5 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le sulfate de zinc est un cristal inodore, incolore, transparent, efflorescent ou une poudre blanche cristalline, de saveur métallique astringente et facilement soluble dans l'eau.

##### Cuivre

Nom propre : Sulfate cuivrique

Nom chimique : Sulfate de cuivre pentahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 249,68 g/mol

Propriétés physicochimiques : 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.

##### Manganèse

Nom propre : Sulfate de manganèse

Nom chimique : Sulfate de manganèse monohydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 169,01 g/mol

Propriétés physicochimiques : 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.

##### Chrome

Nom propre : Chlorure de chrome

Nom chimique : Chlorure de chrome (III) hexahydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 266,5 g/mol

Propriétés physicochimiques : 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.

#### **14 ESSAIS CLINIQUES**

Cette information n'était pas disponible au moment de l'autorisation.

#### **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

#### **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Cette information n'était pas disponible au moment de l'autorisation.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### MICRO +4 RÉGULIER

Injection de 4 oligo-éléments USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MICRO +4 RÉGULIER** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MICRO +4 RÉGULIER**.

#### **Pour quoi MICRO +4 RÉGULIER est-il utilisé?**

MICRO +4 RÉGULIER est utilisé avec d'autres produits nutritionnels qui vous sont administrés par infusion dans votre veine. Il vous est donné lorsque vous ne pouvez pas manger normalement. Il aide à maintenir des niveaux normaux de nutriments (zinc, cuivre, manganèse et chrome).

#### **Comment MICRO +4 RÉGULIER agit-il?**

Le zinc, le cuivre, le manganèse et le chrome sont des nutriments essentiels pour votre corps. MICRO +4 RÉGULIER agit en maintenant des niveaux normaux de ces nutriments dans votre sang. Cela aide à prévenir les problèmes lorsque les niveaux de ces nutriments sont faibles.

#### **Quels sont les ingrédients de MICRO +4 RÉGULIER?**

Ingrédients médicinaux : zinc (sous forme de sulfate de zinc heptahydrate), cuivre (sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate), manganèse (sous forme de sulfate de manganèse monohydrate) et chrome (sous forme de chlorure de chrome hexahydrate).

Ingrédients non médicinaux : acide nitrique, eau pour injection.

**MICRO +4 RÉGULIER est offert sous les formes posologiques qui suivent :** liquide (1 mg zinc / mL, 0,4 mg cuivre / mL, 0,1 mg manganèse / mL, 4 mcg chrome / mL).

#### **Ne prenez pas MICRO +4 RÉGULIER si :**

- vous êtes allergique au zinc, au cuivre, au manganèse, au chrome, ou à tout autre ingrédient du MICRO +4 RÉGULIER ou à une composante du contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MICRO +4 RÉGULIER, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- souffrez d'une maladie du foie caractérisée par une obstruction des voies biliaires.
- avez une maladie rénale.
- souffrez de diabète
- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte.

- allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si MICRO +4 RÉGULIER passe dans le lait maternel.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

Il n'y a pas d'interactions pertinentes connues pour le moment.

**Comment prendre MICRO +4 RÉGULIER :**

- MICRO +4 RÉGULIER vous sera administré dans votre veine par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé s'assurera que MICRO +4 RÉGULIER est correctement préparé avant de vous être administré.
- Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement les niveaux de nutriments dans votre sang.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la dose réelle de MICRO +4 RÉGULIER qui vous convient en fonction de votre âge, de votre poids corporel et de votre état de santé.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de **MICRO +4 RÉGULIER**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MICRO +4 RÉGULIER?**

Il n'y a pas d'effets secondaires connus pour le moment. Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Votre professionnel de la santé conservera MICRO +4 RÉGULIER à une température comprise entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de MICRO +4 RÉGULIER, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou le site Web du fabricant au [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 3 mai 2024