

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

pms-LITHIUM CITRATE

(Sirop de citrate de lithium, USP)

ION LITHIUM 8 mmol/5 mL

ANTIMANIAQUE

Pharmascience Inc.
6111 avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

DATE DE RÉVISION :
23 décembre, 2013

N° de contrôle : 170268

pms-LITHIUM CITRATE

(Sirop de citrate de lithium, USP)

Ion lithium 8 mmol/5 mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antimaniaque

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bien que le lithium soit utile pour ses effets antimaniaques et la prévention des rechutes dans le cas de diagnostic de trouble affectif bipolaire classique, il n'y a que très peu, voir pas du tout, d'effet direct sur l'humeur, qu'elle soit normale ou anormale.

Le lithium modifie le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires, favorise le métabolisme intraneuronal des catécholamines et exerce une action inhibitrice sur la formation intracellulaire de l'AMP cyclique. Toutefois, le mode d'action particulier de lithium sur le plan biochimique reste encore à élucider.

Le lithium est inactif dans la plupart des essais psychopharmacologiques, mais il produit une potentialisation marquée de l'hyperactivité causée par les amphétamines chez l'animal. Il ne semble pas contrecarrer l'activité des médicaments stimulants ou convulsivants. Il produit seulement une légère potentialisation des dépresseurs du SNC.

On a rapporté des changements de l'ECG causés par le lithium chez l'animal et chez l'humain.

Pharmacocinétique : Les résultats de l'étude comparative des paramètres pharmacocinétiques du sirop de citrate de lithium (8 mmol/5 mL) et des comprimés de carbonate de lithium (300 mg) sont présentés au tableau 1.

Tableau 1		
Paramètre	Solide moyenne ± É. T.	Liquide moyenne ± É. T.
T _{max} (heures)	2,1 ± 0,74	0,9 ± 0,42*
C _{max} (mmol/L)	1,19 ± 0,47	1,34 ± 0,37
SSC (mmol/L heure)	7,24 ± 2,56	7,40 ± 1,85
T _{1/2} (heures)	15,18 ± 3,57	13,57 ± 6,43
V _D (L) (volume de distribution)	44,76 ± 21,51	35,30 ± 13,36
CI (L/heure) (totale)	2,02 ± 0,68	1,87 ± 0,35

* p < 0,05

Les résultats de cette étude ont indiqué qu'il est possible d'obtenir des lithiémies thérapeutiques avec l'équivalent liquide de 300 mg de carbonate de lithium solide, soit un sirop de citrate de lithium de 8 mmol/5 mL.

Les ions lithium sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal à la suite de l'administration orale de sirop pms-LITHIUM CITRATE. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 0,5 à 1 heure après l'administration. La distribution du lithium dans l'organisme se rapproche de celle de l'eau, mais son passage à travers la barrière hématoencéphalique est lente, et, au point d'équilibre, le taux de lithium dans le LCR se situe environ à la demi-valeur plasmatique.

Le lithium est excrété principalement dans l'urine, moins de 1 % étant éliminé dans les fèces. Le lithium est filtré par les glomérules et 80 % du lithium filtré est réabsorbé dans les tubules, probablement par les mécanismes responsables de la réabsorption du sodium. La clairance rénale du lithium est proportionnelle à sa concentration plasmatique. À peu près la moitié d'une dose unique de lithium est excrétée en quelque 24 heures. La diminution de l'apport en sodium résulte d'une faible concentration de sodium dans les tubules, ce qui accroît la résorption du lithium et peut provoquer une rétention ou une intoxication.

La clairance rénale du lithium, dans les cas ordinaires, est remarquablement constante pour un même malade, mais elle diminue avec l'âge et s'abaisse si on réduit l'apport de sodium. La posologie nécessaire au maintien d'une lithiémie donnée dépend de la capacité d'excrétion rénale du lithium. Cependant, cette dernière peut varier énormément d'une personne à l'autre et les posologies doivent, par conséquent, être adaptées à chaque malade. Dans des rapports cliniques, on a fait état que le taux de lithium sérique pouvait augmenter en moyenne de 0,2 à 0,4 mmol/L après l'absorption de 300 mg (8 mmol) et de 0,3 à 0,6 mmol/L, après la prise de 600 mg (16 mmol) de carbonate de lithium. On a cru que des patients souffrant de manie excrétaient une moins grande quantité de lithium durant leur accès de manie, mais des études récentes n'ont pu

permettre de différencier les modes d'excrétion. Cependant, les patients en état de manie semblent posséder une tolérance accrue au lithium.

Des études montrent que le lithium peut provoquer une diurèse passagère associée à une natriurie et à une kaliurie. Une période d'équilibre ou de rétention légère peut suivre, mais une polyurie peut s'installer en permanence chez certains patients. Il est prouvé que des doses thérapeutiques de lithium réduisent la disponibilité de l'ion sodium échangeable durant 24 heures. Des épreuves à long terme ont démontré une rétention et une accumulation de lithium chez certains patients sans augmentation apparente des taux plasmatiques de lithium; cela serait vraisemblablement causé par une rétention intracellulaire de lithium. On croit que le lithium peut influencer sur le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le sirop pms-LITHIUM CITRATE est indiqué dans le traitement des épisodes de manie aiguë chez les patients atteints de psychose maniaco-dépressive. On a découvert que la thérapie d'entretien au lithium était utile pour la prévention ou la diminution de la fréquence des rechutes chez les patients atteints de psychose maniaco-dépressive bipolaire et ayant des antécédents de manie.

Le sirop pms-LITHIUM CITRATE est indiqué chez les patients qui ont de la difficulté à avaler la forme solide ou qui ont des problèmes de fidélité au traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Le sirop pms-LITHIUM CITRATE est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires ou rénaux. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant un affaiblissement généralisé, une déshydratation, une carence en sodium ou des lésions cérébrales ainsi qu'en présence de tout état exigeant une diminution de l'apport de sodium.

MISES EN GARDE

L'administration de sirop pms-LITHIUM CITRATE exige qu'on atteigne des concentrations plasmatiques relativement proches des concentrations toxiques. Le lithium étant excrété principalement par les reins, il est essentiel que la fonction rénale soit indemne et que l'apport sodé et liquidien soit suffisant (de 2500 à 3000 mL), de façon à éviter une accumulation et un risque d'intoxication. Ainsi, avant d'instaurer une thérapie au lithium, on doit faire subir au malade un contrôle clinique et de laboratoire incluant un ECG et une évaluation minutieuse de la fonction rénale.

Les moyens d'obtenir des mesures précises du taux de lithium dans le sérum doivent être disponibles, des déterminations fréquentes de la lithiémie étant nécessaires, en particulier durant la période initiale du traitement. La toxicité du lithium est en rapport étroit avec les teneurs sériques, qui ne doivent pas dépasser 1,5 mmol/L si on veut éviter toute réaction indésirable et l'intoxication par le lithium. L'évaluation de la lithiémie est faite le matin avant la première dose, soit de 9 à 12 heures après la dernière prise, la veille. Les concentrations sanguines doivent être évaluées trois fois par semaine, et des analyses de sang et d'urine doivent être faites chaque semaine pendant la période initiale du traitement et, par la suite, périodiquement selon les besoins. Si les lithiémies dépassent 1,5 à 2 mmol/L, la médication doit être interrompue et, au besoin, elle doit être reprise à une posologie plus faible après 24 heures. Fatigue, faiblesse musculaire, manque de coordination, somnolence, tremblements, diarrhée et vomissements sont des signes avant-coureurs d'un début d'intoxication par le lithium.

Anomalies parathyroïdiennes : Une revue et une méta-analyse systématiques indiquent qu'environ 10 % des patients recevant un traitement de longue durée au lithium pourraient développer une hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie. Une analyse de la concentration sérique de calcium et, au besoin, de parathormone est recommandée.

À cause de la faible marge de sécurité dans la posologie du lithium comparativement aux autres psychotropes, un soin particulier est exigé pour s'assurer que le malade prend la quantité exacte de sirop pms-LITHIUM CITRATE.

Une fonction rénale normale et un apport adéquat en liquide et en chlorure de sodium sont des facteurs essentiels à l'excrétion régulière du lithium. Quand il y a diminution de l'apport en sodium, l'excrétion du lithium est réduite. Un apport restreint ou une perte excessive de sodium ou de liquide causés par des vomissements, la diarrhée, la transpiration ou l'utilisation de diurétiques peuvent accroître la rétention du lithium. Par conséquent, le lithium ne doit pas être donné à des patients soumis à un régime désodé, et les carences en sodium doivent être soigneusement évitées. Il est impératif pour le malade de suivre un régime alimentaire normal où le chlorure de sodium et les liquides seront présents durant la médication au lithium. Un apport supplémentaire en chlorure de sodium et en liquides peut être requis pour compenser des pertes excessives. En général, le sirop pms-LITHIUM CITRATE ne doit pas être donné aux patients qui prennent des diurétiques, étant donné qu'ils sont très exposés au risque de toxicité. Si les diurétiques sont employés durant la médication au lithium, la lithiémie doit être surveillée de près.

Le traitement prolongé au lithium peut être associé à une diminution de la capacité de concentration rénale, se manifestant parfois sous forme de diabète insipide néphrogénique accompagné de polyurie et de polydipsie. Les personnes qui en sont atteintes devraient être traitées de manière à éviter la déshydratation, qui amènerait une rétention du lithium et une intoxication. Toutefois, ce trouble se résorbe habituellement après l'interruption du traitement au lithium. Des modifications morphologiques, notamment des fibroses glomérulaires et interstitielles ainsi que des atrophies du néphron, ont été signalées chez les patients ayant subi un traitement prolongé au lithium. On a pu également constater de tels changements chez des patients atteints d'une psychose maniaco-dépressive, mais jamais exposés au lithium. Les liens

entre les modifications fonctionnelles et morphologiques du rein, d'une part, et de leur association avec le traitement au lithium, d'autre part, n'ont pas été établis.

Pour recueillir des données de base concernant la fonction rénale avant d'instaurer un traitement au lithium, ou par la suite, on peut recourir à des analyses d'urine ou à d'autres épreuves courantes d'évaluation de la fonction tubulaire (par exemple, densité ou osmolarité de l'urine après une période de privation d'eau, ou mesure du volume urinaire d'une période de 24 heures) ainsi que de la fonction glomérulaire (par exemple, taux de créatinine sérique ou clairance de la créatinine). Durant un traitement au lithium, tout changement progressif ou soudain de la fonction rénale, même si les valeurs s'inscrivent dans la normale, commande la réévaluation du traitement.

Un syndrome d'encéphalopathie (faiblesse, léthargie, fièvre, trémulation et confusion, symptômes extrapyramidaux, leucocytose, taux élevé d'enzymes sériques, taux d'azote uréique du sang et glycémie à jeun élevés), suivi de lésions cérébrales irréversibles, s'est produit chez quelques patients traités en concomitance avec du lithium et de l'halopéridol. Aucun lien causal entre ces événements et l'administration concomitante de ces deux médicaments n'a été établi; toutefois, les patients qui reçoivent cette association devraient être surveillés de près pour qu'on puisse déceler tôt tout signe de neurotoxicité. Le traitement devrait être interrompu rapidement en présence de tels signes (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). De telles interactions indésirables peuvent se produire avec d'autres neuroleptiques (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Les patients vus en clinique externe et les membres de leur famille devraient savoir que le patient doit cesser de prendre le sirop pms-LITHIUM CITRATE et communiquer immédiatement avec son médecin en présence de signes cliniques de toxicité au lithium comme la diarrhée, des vomissements, des tremblements, l'ataxie légère, la somnolence, la fatigue ou la faiblesse musculaire.

Il a été démontré que la tolérance au lithium diminue au moment des phases aiguës de manie. Par conséquent, lorsque la phase aiguë se termine, la posologie doit être diminuée rapidement afin que les concentrations sériques de lithium soient maintenues entre 0,6 à 1,2 mmol/L.

PRÉCAUTIONS

Une surveillance constante et un examen périodique des fonctions cardiovasculaire et rénale sont recommandés durant la thérapie au lithium. Des épreuves de laboratoire plus poussées doivent être faites si l'état clinique du malade l'exige. L'apparition de symptômes d'intoxication ou une élévation du taux de lithium dans le sang après la stabilisation de la posologie doivent inciter un médecin à déterminer les causes de l'accumulation de lithium.

Affections et états particuliers

(i) Affections cardiovasculaires :

On doit observer soigneusement les patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente afin de déceler les signes d'arythmie.

(ii) Troubles thyroïdiens :

Puisque la formation de goîtres simples a été signalée durant la thérapie au lithium, examiner la glande thyroïde avant de commencer le traitement et faire les examens appropriés pour déterminer l'intégrité de la fonction thyroïdienne. Les goîtres simples sont disparus après l'interruption du traitement. Le traitement concomitant avec de petites quantités de thyroxine ou de poudre de thyroïde lyophilisée chez les patients présentant un goitre diffus simple peut freiner la croissance des tissus ou amener l'involution de la glande.

(iii) Troubles parathyroïdiens :

On a observé des cas d'hypercalcémie, avec ou sans hyperparathyroïdie, chez certains patients traités au lithium. Pour cette raison des examens préalables des taux sériques de calcium et, au besoin, de parathormone doivent être pris en considération.

(iv) Infection concomitante :

À l'instar de la transpiration et de la diarrhée, l'infection concomitante accompagnée de températures élevées peut commander une réduction temporaire de la dose ou l'interruption du traitement.

Utilisation pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer

Le lithium ne devrait être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer que s'il ne peut être remplacé par une autre thérapie appropriée et que si, de l'avis du médecin, les avantages prévus priment sur les risques pour le fœtus.

Le lithium a des effets sur la reproduction de diverses espèces animales, notamment certains effets tératogènes (voir TOXICOLOGIE - Études sur la reproduction). Dans un ensemble de rapports concernant 37 femmes ayant reçu du lithium pendant leur grossesse, on a constaté que deux d'entre elles ont donné naissance à des enfants présentant des anomalies congénitales. Des données relatives aux enfants de mères ayant pris du lithium durant leur grossesse laissent croire que ce dernier peut accroître l'incidence d'anomalies cardiaques et autres, spécialement de la maladie d'Ebstein.

Lorsque c'est possible, on doit interrompre l'administration de lithium au moins pour le premier trimestre, à moins qu'on ne détermine que cela pourrait exposer la mère à de graves dangers.

Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, ou que la patiente devient enceinte pendant la prise du médicament, il importe d'évaluer les risques possibles pour le fœtus.

Lorsqu'on administre du lithium au cours de la grossesse, on doit en surveiller attentivement la concentration sérique et rajuster la dose au besoin, car la clairance rénale du médicament ainsi

que la distribution de ce dernier dans les érythrocytes peuvent augmenter au cours de la grossesse. Les femmes enceintes prenant du lithium peuvent présenter une lithiémie inférieure à la concentration thérapeutique si on n'accroît pas la dose au cours de la grossesse. Immédiatement après l'accouchement, la clairance rénale du lithium peut devenir identique à celle précédant la grossesse; par conséquent, afin de réduire le risque d'intoxication au lithium au cours du postpartum, on doit réduire la dose du médicament une semaine avant la parturition.

Allaitement

Le lithium est excrété dans le lait maternel en concentration qui varie entre 33 et 50 % par rapport à celle du sérum). On devrait donc éviter d'allaiter pendant la prise de lithium, sauf dans les cas rares et inhabituels où, de l'avis du médecin, les avantages éventuels pour la mère priment les risques pour l'enfant.

Utilisation gériatrique

Les personnes âgées semblent davantage sujettes aux effets indésirables, même lorsque les concentrations de lithium sont thérapeutiques.

Utilisation pédiatrique

Comme il n'existe aucune donnée concernant l'innocuité et l'efficacité du lithium chez les enfants de moins de 12 ans, son usage dans un tel groupe d'âge n'est pas recommandé. On a signalé un syndrome transitoire de dystonie aiguë et d'hyperréflexie chez un enfant de 15 kg qui avait ingéré 300 mg de carbonate de lithium.

Interruption du traitement

Dans la plupart des cas, l'interruption d'un traitement prolongé au lithium n'est pas suivie de symptômes de sevrage ou de rebond. Toutefois, comme certains cas de rechutes soudaines ont été observés à la suite d'une interruption abrupte, on recommande le retrait graduel, à moins que le retrait immédiat ne soit nécessaire en raison de la toxicité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre du lithium et des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA; en effet, la perte sodée peut entraîner une réduction de la clairance rénale de lithium ainsi qu'une augmentation de taux sériques, d'où un risque d'intoxication. Lorsqu'on emploie de telles associations médicamenteuses, il se peut que l'on doive réduire la dose de lithium; on recommande également de mesurer la lithiémie plus souvent. (Voir PRÉCAUTIONS).

Halopéridol

L'halopéridol et le lithium combinés pourraient avoir un effet inhibiteur sur l'adénylcyclase striatale. Aussi, il importe de bien ajuster la dose des deux agents et d'être à l'affût de signes de neurotoxicité, particulièrement en présence d'un facteur prédisposant ou plus comme : fortes doses de l'un ou l'autre médicament, manie aiguë, impossibilité d'interrompre le traitement lorsque des effets indésirables se produisent, lésions cérébrales préexistantes, antécédents de symptômes extrapyramidaux dus à la prise de neuroleptiques, utilisation concomitante d'antiparkinsoniens anticholinergiques et présence d'autres troubles physiologiques tels qu'infection, fièvre, ou déshydratation. (Voir PRÉCAUTIONS).

Phénothiazines

L'association de phénothiazines et de lithium a donné lieu à des interactions pharmacocinétiques et à une toxicité clinique. On a signalé des réductions du taux plasmatique de chlorpromazine dues au lithium, des accroissements du captage du lithium par les érythrocytes dus à la phénothiazine et des augmentations de l'excrétion rénale de lithium dues à la chlorpromazine. Dans certains cas, on a noté une neurotoxicité clinique, plus susceptible de se produire avec la thioridazine et le lithium qu'avec toute autre phénothiazine. Le clinicien devrait donc être à l'affût de toute modification de la réaction à l'un ou l'autre des médicaments de l'association, pendant le traitement ou lors de l'interruption de ce dernier.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

On a constaté que les AINS accroissent considérablement la lithiémie à l'état d'équilibre. Dans certains cas, ces interactions ont entraîné une intoxication au lithium. Chez une personne dont l'état a été stabilisé à l'aide de lithium et d'AINS, l'interruption de la prise des anti-inflammatoires peut produire des lithiémies inadéquates. Donc, lorsqu'on administre une telle association, il importe de vérifier plus souvent le taux plasmatique de lithium.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Le lithium peut accentuer les effets sérotoninergiques des ISRS. L'administration concomitante de lithium et d'ISRS peut entraîner une incidence plus élevée des effets secondaires liés à la

sérotonine et d'intoxication au lithium.

Fluvoxamine : Plusieurs cas de réactions indésirables, y compris des convulsions, ont été signalés chez des personnes recevant du lithium et de la fluvoxamine en concomitance.

Fluoxétine : L'association de lithium et de fluoxétine a donné lieu à des augmentations et à des diminutions des taux de lithium. On a signalé certains cas d'intoxication au lithium.

Sertraline : Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo, la sertraline n'a pas modifié les concentrations à l'état d'équilibre ni la clairance rénale de lithium, chez des sujets normaux. Toutefois, on a noté une incidence élevée d'effets secondaires qui auraient été liés au traitement d'association, l'effet le plus fréquent étant les tremblements. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'effet du lithium chez les patients traités à la sertraline.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de lithium et d'ISRS commande la prudence. Les taux de lithium devraient être surveillés attentivement lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, pour que les ajustements nécessaires à la dose de lithium soient effectués au besoin.

Carbamazépine

On a signalé plusieurs cas de neurotoxicité (en l'absence des concentrations sériques toxiques) chez des patients recevant du lithium et de la carbamazépine, mais cette association s'est révélée bénéfique dans certains cas de manie. Lorsque les deux agents sont administrés en concomitance, il importe d'être à l'affût des signes d'intoxication au lithium. On ignore encore si le dosage du lithium est utile pour le contrôle de cette interaction; en effet, la carbamazépine peut accentuer l'effet du lithium sans toutefois en faire augmenter les taux plasmatiques.

Curarisants

Chez les patients sous traitement prolongé au lithium, l'action des curarisants (exemples : succinylcholine, pancuronium) peut être plus durable.

Théophylline

La théophylline entraîne un accroissement de la clairance rénale du lithium chez la plupart des patients, d'où la réduction des taux sériques. Lorsqu'un traitement au lithium est instauré chez un patient sous traitement prolongé à la théophylline, la dose de lithium nécessaire peut se révéler plus élevée que prévu. En outre, lorsqu'on instaure un traitement à la théophylline chez un patient sous traitement prolongé au lithium, la réponse au lithium peut être moindre. En outre, l'interruption de la prise de théophylline par un patient sous traitement prolongé au lithium peut

entraîner une réponse excessive au lithium. On recommande donc de surveiller régulièrement la lithiémie.

Inhibiteurs des canaux calciques (ICC)

L'ajout de vérapamil ou de diltiazem au schéma thérapeutique d'un patient dont l'état a été stabilisé à l'aide de lithium peut entraîner une neurotoxicité. Les effets des ICC sur la sécrétion de neurotransmetteurs peuvent s'ajouter à ceux du lithium. L'emploi d'ICC dans le traitement de patients atteints de troubles bipolaires et recevant du lithium doit être amorcé avec précaution, pour que tout signe de neurotoxicité soit relevé. Il se peut que les doses thérapeutiques de lithium soient moindres lorsqu'un ICC est administré en concomitance.

Propranolol

Selon un ensemble limité de données cliniques, le propranolol pourrait faire augmenter les concentrations sériques de lithium; administré en concomitance avec du lithium, il pourrait entraîner de la bradycardie. D'ici à ce que l'on ait recueilli plus de données, on devrait vérifier toute fluctuation de la lithiémie ou toute inhibition excessive des récepteurs bêta-adrénergiques chez les patients sous traitement d'entretien au lithium.

Antidépresseurs tricycliques

Le lithium et les antidépresseurs tricycliques peuvent réduire le seuil des crises. Un effet additif est possible.

Iodure de potassium

Les effets hypothyroïdiens et goitrigènes du lithium et de l'iodure de potassium (et probablement d'autres types d'iodures) peuvent être additifs si les deux médicaments sont utilisés en concomitance.

Diazépan

On a signalé un cas isolé d'hypothermie grave pendant un traitement concomitant au lithium et au diazépan. L'hypothermie est potentiellement mortelle et son incidence générale est inconnue; c'est pourquoi il serait prudent d'être à l'affût de cette interaction pendant un traitement d'association.

Bicarbonate de sodium

Les patients qui reçoivent du bicarbonate de sodium et du lithium devraient faire l'objet d'un suivi pour que l'on puisse déceler toute diminution de l'effet du lithium. Le dosage du lithium peut se révéler utile pour le dépistage de cette interaction.

Chlorure de sodium

Les patients ayant un régime à faible teneur en sel et qui prennent du lithium sont plus sujets aux symptômes d'intoxication au lithium. Par contre, l'apport accru de lithium a été associé à une réduction de la réponse thérapeutique au lithium. Les patients recevant du lithium doivent éviter de consommer des quantités extrêmement grandes ou petites de chlorure de sodium. (Voir MISES EN GARDE).

Urée

Selon un ensemble limité de données cliniques, l'urée pourrait accroître l'excrétion rénale de lithium, d'où une concentration sérique moindre.

Autres

Des cas isolés d'intoxication au lithium auraient été causés par l'administration concomitante de mazindol, de méthyldopa et de phénytoïne.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

De légères réactions indésirables causées par le sirop pms-LITHIUM CITRATE peuvent se produire, même lorsque les taux sériques de lithium demeurent moindres que 1 mmol/L. Les effets secondaires les plus fréquents surviennent immédiatement après l'absorption de la médication. On croit qu'ils sont reliés à une augmentation rapide des concentrations du lithium dans le sérum. On compte notamment des troubles gastro-intestinaux, des nausées, des vertiges, de la faiblesse musculaire et une sensation d'hébetude; ces effets disparaissent généralement dès que la posologie est stabilisée. Les effets les plus fréquents et les plus persistants sont : tremblement léger des mains et, parfois, fatigue, polydipsie et polyurie. Ces effets secondaires ne commandent pas nécessairement une diminution de la posologie.

Des réactions secondaires légères ou modérées surviennent à des concentrations de lithium allant de 1,5 à 2 mmol/L et des réactions modérées ou graves se produisent à des concentrations supérieures à 2 mmol/L.

Dès le début de la thérapie, certains patients peuvent présenter une accumulation de lithium qui augmente les concentrations toxiques et exige la cessation immédiate du traitement. Des patients âgés ayant une clairance rénale du lithium inférieure pourront éprouver une intoxication par le lithium à des degrés variables, ce qui commande la réduction de la dose ou le retrait temporaire de la médication. Cependant, chez des patients ayant une clairance rénale normale, on remarque des manifestations de toxicité de façon assez prévisible et qui sont en relation directe avec les concentrations sériques de lithium. Les symptômes d'irritation gastro-intestinale transitoire sont les premiers effets secondaires à se manifester. Un faible degré de tremblement des mains peut demeurer pendant toute la durée du traitement; la polydipsie et la polyurie, suivies d'une augmentation de la somnolence, d'ataxie, de tintements d'oreilles et de vision brouillée, sont des

signes précoces d'une intoxication. À mesure que l'intoxication s'aggrave, les manifestations suivantes surviennent : confusion, désorientation croissante, spasmes musculaires, hyperréflexibilité, nystagmus, crises, diarrhée, vomissements et, enfin, coma et mort.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées en relation avec des concentrations sériques de lithium :

Gastro-intestinales : Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte de poids.

Neuromusculaires : Faiblesse généralisée de la musculature, ataxie, tremblements, hyper-irritabilité musculaire (fasciculation, spasmes, en particulier des muscles faciaux et clonisme des membres), mouvements choréoathétosiques et réflexes tendineux profonds vifs.

Neurologiques : L'utilisation du lithium a été associée à certains cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (accroissement de la pression intracrânienne et œdème papillaire). Non décelé, ce trouble peut se traduire par un agrandissement de la tache aveugle, un rétrécissement des champs visuels et une cécité éventuelle due à une atrophie optique. Il faut interrompre l'emploi du lithium, si c'est possible cliniquement, en présence de ce syndrome.

Systèmes nerveux central et périphérique : Incontinence urinaire et fécale, langage incohérent, périodes de cécité, crises, interférence sur les nerfs crâniens, incoordination psychomotrice, somnolence, état confusionnel toxique, agitation léthargie et coma.

Cardiovasculaires : Arythmie, hypotension, insuffisance circulatoire périphérique, collapsus cardiaque et œdème périphérique.

Électrocardiographiques : Aplatissement, isoélectricité ou inversion réversibles des ondes T.

Électroencéphalographiques : Ralentissement et élargissement diffus du spectre de fréquences, potentialisation et désorganisation du rythme de fond. Une tendance à l'hyperventilation ainsi qu'une activité synchrone bilatérale et paroxystique des ondes delta ont également été décrites.

Système nerveux autonome : Vision brouillée, sécheresse de la bouche.

Thyroïdiennes : Goitre euthyroïdien et/ou hypothyroïdie (y compris le myxoedème) accompagnés d'un taux inférieur de T3 et de T4. Le captage de l'iode¹³¹ peut être élevé (voir PRÉCAUTIONS). Paradoxalement, de rares cas d'hyperthyroïdie ont été rapportés.

Génito-urinaires : Albuminurie, oligurie, polyurie et glycosurie.

Dermatologiques : Sécheresse et raréfaction des cheveux, perte de la sensibilité cutanée, sycosis, astéatose, alopecie, exacerbation du psoriasis, éruptions cutanées et prurit.

Allergiques : Vasculite allergique.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Soif, hyperglycémie et déshydratation.

Hématologiques et lymphatiques : Anémie, leucopénie, leucocytose.

Générales : Fatigue généralisée, ulcères des jambes, goût métallique et légère élévation du taux de magnésium plasmatique.

Réactions diverses non liées à la dose : Modification transitoire de l'ECG et de l'EEG, hyperthyroïdie, aggravation des syndromes cérébraux organiques, gain pondéral excessif, œdème des chevilles ou des poignets. On a rapporté un seul cas de décoloration douloureuse des doigts et des orteils et de refroidissement des extrémités moins d'un jour après le début du traitement au lithium. On ignore par quel mécanisme ces symptômes (ressemblant à ceux du syndrome de Raynaud) sont apparus. La situation s'est toutefois rétablie après l'interruption du traitement.

Réactions graves associées à un traitement prolongé : Outre les autres réactions indésirables possibles, un traitement prolongé au lithium a surtout des effets sur la fonction rénale, la thyroïde, les parathyroïdes, les os et la peau.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : L'intoxication par le lithium est étroitement reliée à la lithiémie et est habituellement causée par des concentrations sériques dépassant 2 mmol/L. Les signes précoces d'intoxication, qui peuvent survenir à des concentrations inférieures ont été décrits à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES et s'atténuent habituellement avec la diminution de la dose. L'intoxication par le lithium est précédée de l'apparition ou de l'aggravation des symptômes suivants : indolence, somnolence, léthargie, tremblements ou spasmes musculaires, perte d'appétit, vomissements et diarrhée. L'apparition de ces symptômes nécessite l'interruption immédiate de la médication, une réévaluation minutieuse et un traitement palliatif. Les signes et les symptômes de l'intoxication par le lithium ont déjà été décrits à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

Dans huit cas d'intoxication au lithium décrits par Schou, les patients étaient souvent atteints de rigidité musculaire accompagnée de reflexes tendineux vifs, de tremblements musculaires généralisés ou de fasciculations, d'attaques d'hyperextension des membres avec suffocation et écarquillement excessif des yeux et, parfois de crises épileptiques ainsi que de divers dysfonctionnements neurologiques. On a constaté une altération progressive de la conscience et, chez certains patients, un coma. Les modifications de l'EEG se sont traduites dans certains cas par une augmentation de l'activité des ondes alpha ainsi qu'une augmentation de celle des ondes thêta et delta, ces dernières étant parfois paroxystiques en présence d'activité frontale maximale. Des périodes d'activité des ondes bêta avec des ondes marquées ont également été observées. La fonction rénale a probablement été perturbée chez plusieurs patients. Trois d'entre eux sont morts, tous de complications pulmonaires.

Traitement : On ne connaît aucun antidote au lithium. Le traitement de l'intoxication au lithium est symptomatique. Les symptômes précoces peuvent habituellement être traités par la réduction de la dose ou l'interruption de la prise du médicament et une reprise du traitement à une dose

plus faible après 24 à 48 heures. Dans les cas graves, le traitement consiste surtout à éliminer cet ion de l'organisme. Le traitement consiste en 1) lavage gastrique, 2) correction des déséquilibres liquidien et électrolytique et 3) normalisation de la fonction rénale. Toute carence en sodium doit être corrigée. Toutefois, l'administration de grandes quantités de sodium en l'absence de carence de cet électrolyte ne s'est pas révélée très utile comme moyen d'accélérer l'excrétion du lithium. Cette dernière peut être facilitée par l'injection judicieuse de bicarbonate de sodium, d'acétazolamide, d'aminophylline ou d'urée par voie intraveineuse. L'hémodialyse est une méthode efficace et rapide d'élimination de l'ion nocif de l'organisme de patients gravement intoxiqués ou en présence d'une fonction rénale altérée. La prévention d'une infection, des radiographies thoraciques régulières et la préservation d'un degré adéquat de respiration sont essentielles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme le lithium ne cause pas de sédation, certains le préfèrent aux neuroleptiques ou utilisent ces derniers pour compléter le traitement au lithium et obtenir une maîtrise rapide des comportements maniaques manifestes. Le lithium se révèle également utile dans les cas qui ne répondent pas aux neuroleptiques.

Sélection des patients et approche du traitement au lithium : les résultats du traitement au lithium dépendent grandement de la nature et de l'évolution de la maladie elle-même, plutôt que des symptômes. Les patients choisis pour un traitement prolongé doivent présenter un trouble affectif primaire classique, c'est-à-dire une affection pour laquelle les effets stabilisants du lithium se sont avérés. Les facteurs fréquemment associés à la réponse au lithium chez les patients atteints d'un trouble affectif primaire sont : la grande qualité des remissions avec un fonctionnement normal et aucun symptôme important durant les intervalles entre les épisodes de maladie; une fréquence peu élevée d'épisodes, en général 1 ou 2 (et pas plus de 3 ou 4) par année; et des symptômes accompagnant les épisodes aigus qui répondent aux critères stricts d'un trouble affectif primaire (DSM-III : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

Les tests de dépistage pour l'admissibilité au traitement au lithium devraient comprendre au moins une anamnèse et un examen physique, l'accent étant mis sur le SNC ainsi que les systèmes et appareils urinaire, cardio-vasculaire, gastro-intestinal et endocrinien, sans oublier la peau. On devrait également procéder à une collecte des urines sur une période de 24 heures, à un dosage de la créatinine sérique, à une pesée, à un ECG, probablement à des dosages des électrolytes et de la TSH et, pour un traitement prolongé, à un calcul de la clairance de la créatinine et à un test de concentration de l'urine. D'autres examens et tests peuvent s'imposer au besoin. Le suivi du traitement au lithium devrait comporter, à chaque visite, une évaluation de l'état mental, un examen physique, une pesée, le calcul du taux de lithium sérique sur 12 heures et une vérification des effets secondaires du lithium et de la fidélité au traitement. Il devrait également comprendre un dosage de la créatinine sérique tous les deux mois, la détermination de la concentration plasmatique d'hormone thyroïdienne et de TSH tous les 6 à 12 mois, particulièrement chez les femmes; il importe de surveiller constamment les fonctions rénale et thyroïdienne, les tests initiaux devant être répétés au besoin.

Le traitement a d'abord pour objectif l'établissement d'une dose quotidienne sûre et efficace de lithium, et ce, à l'aide du maintien des taux de lithium sérique à l'intérieur de la fourchette thérapeutique pendant 12 heures; il faut que la dose soit suffisamment élevée pour être efficace mais que le patient ressente le moins d'effets secondaires possible. On devrait prescrire trois doses quotidiennes au départ, du moins jusqu'à ce que la dose finale ait été ajustée. Le deuxième objectif est d'établir une dose optimale, qui devrait être aussi faible que possible, tout en évitant les rechutes. Au cours du suivi, il se peut qu'un ajustement à la baisse des doses soit nécessaire pour réduire au minimum les effets secondaires et il se peut que l'on doive changer de préparation de lithium et/ou de fréquence d'administration, à la hausse ou à la baisse, pour maîtriser les effets secondaires liés à l'absorption ou une néphrotoxicité possible. Certains experts ont recommandé un traitement intermittent au lithium dans certains cas précis, mais ce type de traitement ne devrait être entrepris qu'à la suite d'une planification minutieuse et avec grande prudence. La collaboration du patient et de ses proches est nécessaire tout au long de ce traitement.

Avant de prendre la décision d'instaurer un traitement prolongé, il est essentiel de déterminer que le patient a présenté une réaction favorable au traitement de stabilisation au lithium et que le risque que comporte un tel traitement est acceptable. Par exemple, il est inacceptable d'entreprendre un traitement d'entretien chez un patient dont l'état ne réagit pas favorablement à l'administration de lithium. La décision peut être fondée sur un essai limité du traitement au lithium comportant une réévaluation fréquente des résultats. Il importe de réévaluer les facteurs suivants avant de prendre une décision : reconfirmation minutieuse du diagnostic de trouble affectif primaire; état de santé du patient; effets secondaires du traitement au lithium éprouvés par le patient; et réaction au traitement. L'évaluation de la réaction au traitement est fondée strictement sur des données probantes de prévention des rechutes pendant un période raisonnable, et on peut également se fonder sur les facteurs décrits ci-dessus. Il faut prendre bien soin d'exclure les cas de réactions faussement négatives et faussement positives. On doit également se rappeler que les personnes réagissant mal au traitement sont plus susceptibles d'éprouver les effets secondaires du lithium.

Manie aiguë : La dose thérapeutique de sirop pms-LITHIUM CITRATE requise pour le traitement des phases aiguës de manie doit être basée principalement sur l'état clinique du malade. La dose doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines de lithium et la réponse clinique. On recherche habituellement des taux de lithium sérique supérieurs à 1 mmol/L et la posologie devrait être ajustée de telle sorte qu'on obtienne des taux sériques variant entre 1 et 1,5 mmol/L (dans les échantillons de sang prélevés avant que le malade absorbe sa première dose de lithium de la journée).

Chez des patients adultes soigneusement triés, la posologie d'attaque quotidienne suggérée dans les cas de phases aiguës de manie est d'environ 50 mmol, administrés en trois doses. À cause de la grande variation de l'excrétion rénale du lithium entre les individus, on suggère que le traitement au lithium débute à des posologies variant entre 16 mmol/jour (10 mL) et 24 mmol/jour (15 mL), pour atteindre 32 mmol/jour (20 mL) à 48 mmol/jour (30 mL) en trois prises la deuxième journée. Selon l'état clinique du malade, les posologies initiales doivent être ajustées pour donner les lithiémies voulues. Le poids du malade doit aussi être pris en considération dans le choix de la posologie d'attaque. On devra prescrire le lithium avec

prudence et à des doses moindres chez les personnes âgées, habituellement des doses de l'ordre 16 mmol/jour (10 mL) à 32 mmol/jour (20 mL). Le taux sérique de lithium devrait être vérifié fréquemment et demeurer inférieur à 1,5 mmol/L.

Maîtrise à long terme : Lorsque la phase aiguë de la manie est en rémission, normalement en moins d'une semaine, la posologie du sirop pms-LITHIUM CITRATE doit être réduite rapidement pour qu'on obtienne des concentrations sériques variant entre 0,6 et 1,2 mmol/L (la concentration devant demeurer inférieure à 1,5 mmol/L), puisque il est démontré qu'à ce moment il existe une tolérance moindre envers le lithium. La posologie moyenne suggérée à ce stade est de 24 mmol/jour (15 mL) en trois doses, pouvant varier entre 16 mmol/jour (10 mL) et 32 mmol/jour (20 mL). Si une réponse satisfaisante n'est pas obtenue en moins de 14 jours, la thérapie au lithium doit être interrompue. Lorsque l'accès de manie est bien maîtrisé, continuer l'administration de lithium pour toute la durée prévue de l'accès de manie, car un retrait précoce pourrait entraîner une rechute. Il est impératif de maintenir une observation clinique du malade et de surveiller les concentrations de lithium tel que requis durant le traitement. (Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

On peut employer le lithium en même temps que d'autres neuroleptiques. (Voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et Interactions médicamenteuses).

Dans les cas non compliqués de traitement d'entretien, les taux sériques de lithium devraient être vérifiés au moins tous les deux mois pendant la rémission.

Les personnes anormalement sensibles aux effets du lithium peuvent présenter des signes de toxicité lorsque les taux sériques atteignent 1,0 à 1,4 mmol/L. Les personnes âgées répondent souvent favorablement à une dose moins élevée et peuvent présenter des signes de toxicité à des taux sériques normalement bien tolérés par d'autres patients.

REMARQUE : Les échantillons sanguins servant au dosage du lithium sérique devraient être prélevés immédiatement avant la prise de la dose suivante, c'est-à-dire lorsque les concentrations de lithium sont relativement stables (environ 8 à 12 heures après la dose précédente). Il ne faut pas se fier uniquement au taux sérique. Une bonne évaluation de l'état du patient nécessite à la fois des analyses cliniques et en laboratoire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

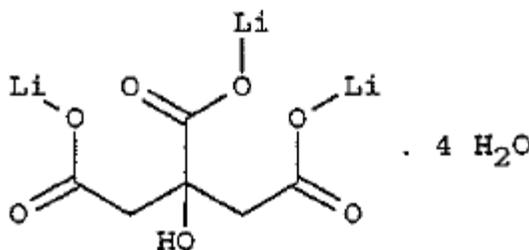
Dénomination commune : Citrate de lithium

Appellation chimique : Sel de l'acide 1,2,3-propanetricarboxylique, 2-hydroxy-trilithium tétrahydraté

Poids moléculaire : 282,00

Formule moléculaire : $C_6H_5Li_3O_7 \cdot 4 H_2O$

Structure moléculaire :



Propriétés physiques :

Le citrate de lithium se présente sous forme de tétrahydrate; il s'agit d'une poudre blanche, quelque peu déliquescente et cristalline à léger goût salin. Le médicament est déliquescent s'il est exposé à l'air humide, perd toute son eau à 105°C. Il se dissout dans 1,5 parties d'eau, et très peu dans l'alcool. pH ~ 8.

La solution orale de citrate de lithium est préparée à base d'hydroxyde de lithium auquel une grande quantité d'acide citrique a été ajoutée.

Composition : Sirop pms-LITHIUM CITRATE : citrate de lithium, acide citrique, parabènes d'alcool, propylène glycol, méthylparabène, propylparabène, glycérine, solution de sorbitol et saveur de cerise artificielle. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique sont utilisés pour équilibrer le pH.

Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage :

Conserver dans une pièce à température variant entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) dans un contenant hermétique. Ne pas congeler.

Présentation des formes posologiques :

Le sirop pms-LITHIUM CITRATE est présenté sous forme de liquide qui contient 8 mmol (de lithium) par 5 mL, en flacons de 250 mL et 500 mL.

PHARMACOLOGIE

Le lithium a des nombreux effets pharmacologiques. Bien qu'on en trouve des traces dans les tissus animaux, le lithium n'a aucune fonction physiologique connue. Bien que ses modes d'action n'aient pas été clairement élucidés, le lithium, un cation monovalent, fait concurrence à d'autres cations monovalents et à des cations divalents (potassium, sodium, calcium, magnésium) à certaines sièges cellulaires, y compris : les membranes cellulaires, où le lithium passe spontanément dans les canaux sodiques, et, en concentrations élevées, bloquent les canaux potassiques; au niveau des protéines cellulaires sensibles aux concentrations habituelles de cation; et au niveau des sièges de transport et de fixation des cations monovalents et divalents.

Certains indices tendent à prouver que le lithium provoque un changement dans le métabolisme de la norépinéphrine par inhibition de l'O-méthyl-transférase pour donner une désamination intraneuronique; on peut le constater par la diminution de la normétanéphrine et l'augmentation des catécholamines désaminées dans les observations faites sur les animaux. Cela suppose que le lithium diminue les concentrations de norépinéphrine disponibles aux récepteurs adrénergiques du SNC. Il faut dire toutefois que cette activité n'est pas spécifique au lithium. Le lithium peut également apporter des changements dans le métabolisme des autres monoamines telles que la sérotonine.

On a rapporté des changements de l'ECG causes par le lithium chez l'animal et chez l'humain.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ de sel de lithium s'établi à 635 mg/kg chez le rat et à 650 mg/kg chez la souris.

Selon des études portant sur la toxicité subaigüe, le lithium s'accumulerait plus rapidement chez les rats et les chiens soumis à un régime faible en sodium, et ces animaux mourraient plus tôt. Les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour de lithium n'ont présenté aucun signe de toxicité lorsqu'ils ont reçu un régime sodé normal, mais ils sont décédés en 2 à 4 semaines lorsqu'ils ont été soumis à des restrictions sodiques. On a constaté des résultats similaires chez les rats. Les signes de toxicité étaient les suivants : tremblements, léthargie, salivation, vomissements, diurèse, diarrhée sanglante, anorexie, émaciation et coma. On a également constaté des modifications de l'ECG similaires à celles que produit l'intoxication au potassium. Les animaux protégés par un apport élevé de sodium ont manifesté seulement de la polyurie. Le taux de lithium a augmenté graduellement chez les animaux présentant des signes de toxicité, tandis que le taux sérique de potassium demeurait relativement constant. Au stade final, les taux sériques de lithium augmentaient rapidement à cause de lésions rénales irréversibles et, un peu plus tard, on notait une hyperkaliémie et une azotémie.

Les principaux effets toxiques du lithium s'exercent sur le rein. Il s'agit de lésions du tubule contourné distal chez le chien et du tubule contourné proximal chez le rat. Chez l'homme, les effets toxiques principaux semblent s'exercer sur le système nerveux central.

La toxicité à long terme du lithium n'a pas encore été évaluée dans le cadre d'études animales. Études sur la reproduction - Les sels de lithium ont perturbé le développement embryonnaire des oursins, des mollusques, des amphibiens et des embryons de poulet.

Des effets défavorables sur la reproduction ont également été rapportés chez certains mammifères. On a notamment rapporté des effets défavorables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorption, la viabilité des embryons et le poids des rats au moment du sevrage, le nombre de sièges d'implantation chez les lapins, et le poids à la naissance chez les singes. On a noté des fissures palatines chez les petits de souris et de rats traités, les rats étant également affectés par des défauts oculaires et auriculaires; toutefois, les doses de lithium utilisées produisaient des taux sanguins similaires à ceux qu'on obtient à l'aide des doses thérapeutiques chez l'humain.

Le lithium diminue la fertilité des rats mâles et se révèle un spermicide *in vitro* pour l'humain et les animaux.

On a noté des cas d'avortement spontané dans des rapports concernant 37 femmes qui ont reçu du lithium pendant leur grossesse et dont deux ont donné naissance à des nourrissons présentant des anomalies congénitales. Bien que le lithium ait un effet sur la reproduction et qu'il soit connu pour ses effets tératogènes chez diverses espèces animales, on n'a pas recueilli suffisamment de données jusqu'à présent pour déterminer son effet sur le fœtus humain.

RÉFÉRENCES

1. AHSF, Antimanic Agent. 28, 1992, 1379-1387.
2. Amdisen A. Serum Level Monitoring and Clinical Pharmacokinetics of Lithium. *Clinical Pharmacokinetic* 2, 1977, pp. 73-92.
3. American Medical Association Drug Evaluation. Lithium Carbonate. Chapter 7/Drugs used for Headache and Neuralgias. pp. 133-134. Chapter 13/Drugs Used in Mood Disorders. pp. 279-283.
4. Asnis G.M., Asnis D., Dunner D.L., Fieve R.R. Cogwheel Rigidity During Chronic Lithium Therapy. *Am. J. Psychiatry* 136:9, September 1979, pp. 1225-1226.
5. Baratt E.S., Creson D.L., Russel G. The Effects of Lithium Salts on Brain Activity in the Cat. *Amer. J. Psychiat.* 125, 4 October 1968, pp. 530-535.
6. *British Medical Journal*. Adverse Effects of Lithium Treatment. 6 August, 1977, pp. 346-347.
7. Browne J.L., Huffman C.S., Golden R.N. A Comparison of Pharmacokinetic Versus Empirical Lithium Dosing Techniques. *Therapeutic Drug Monitoring* 11, 1989, pp. 149-154.
8. Burney W.E. JR., Goodwin F.K., Davis J.M., Fawcett A.J. A Behavioral Biochemical Study of Lithium Treatment *American J. Psychiat.* 125. 4, October 1968, pp. 499-512.
9. Collier J.L., Strokes H., Mulley B. Pharmacokinetics of a Lithium Citrate Syrup in Manic-Depressive Patients. *Lithium* 1 (1): 1990, pp. 45-48.
10. Copen A., Malleson A., Shaw D.M. Effects of Lithium Carbonate on Electrolyte Distribution in Man. *Lancet*. March 27, 1965, pp. 682-683.
11. Crome P. Antidepressant Overdosage. *Drugs* 23, 1982, pp. 431-461
12. Dyson W.L., Mendelson M. Recurrent Depressions and the Lithium Ion. *Amer. J. Psychiat.* 125:4, October 1968, pp. 544-548.
13. Fieve R.R. Clinical Use of Lithium in Affective Disorders. *Drugs* 13, 1977, pp. 458-466.
14. Fieve R.R., Platmen S.R., Plutchik R.R. The Use of Lithium in Affective Disorders: I. Acute Endogenous Depression. *Amer. J. Psychiat.* 125: 4, October 1968, pp. 487-491.
15. Fieve R.R., Platmen S.R., Plutchik R.R. The Use of Lithium in Affective Disorders: II. Prophylaxis of Depression in Chronic Recurrent Affective Disorders. *Amer. J. Psychiat.* 125: 4, October 1968, pp. 492-529.
16. Fieve R.R. and Platman S. Lithium and Thyroid Function in Manic-Depressive Psychosis. *Amer. J. Psychiat.* 125: 4, October 1968, pp. 527-529.
17. Fieve R.R. and Platman S.R. Follow-up Studies of Lithium and Thyroid Function in Manic-Depressive Illness. *Amer. J. Psychiat.* 125: 10, April 1969, pp. 1443-1445.
18. Gaillot J., Steimer J-L.J., Mallet A.J., Thebault J.J. and Bieder A. A Prior Lithium Dosage Regimen Using Population Characteristics of Pharmacokinetic Parameters. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. Vol. 7, No. 6, 1979, pp. 579-628.
19. Goldfield M.D. and Weistein M.R. Lithium Carbonate in Obstetrics: Guidelines for Final Use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* May 1, 1973, pp. 15-22.
20. Gralla E.J. and McIlhenny H.M. Studies in Pregnant Rats, Rabbits and Monkeys with Lithium Carbonate. *Toxicology and Applied Pharmacology* 21, 1972, pp. 428-433.
21. Hansen H.E. Renal Toxicity of Lithium. *Drugs* 22, 1981, pp. 461-476.
22. Heiman M.F., Schwabach G. and Tupin J. Liquid Lithium vs. Solid Lithium: An Open,

- Cross-over Pilot Study Comparing Oral Preparations. *Diseases of the Nervous System*. 37, 1976, pp. 9-11.
23. Hunter R. and Taylor A. Lithium Citrate Syrup - a Safe Alternative Formulation. *British Journal of Pharmaceutical Practice*. April, 89, pp. 146-149.
 24. Kane J., Rifkin A., Quitkin F. and Klein D.F. Extrapyramidal Side Effects with Lithium Treatment. *Am. J. Psychiatry* 135(7): July, 1978, pp. 851-853.
 25. Ku J.S., Wu Z.Y. Fang Y.S. and Pei Y.Y. Clinical Study on the Pharmacokinetics of Lithium Carbonate, *International Journal of Clinical Pharmacology. Therapy and Toxicology_* Vol. 25, No. 12, 1987, pp. 648-650.
 26. Maggs R. Treatment of Manic Illness with Lithium Carbonate. *Brit. J. Psychiat.* 1963, 109, pp. 50-55.
 27. Markar H.R. and Ascough G. Solid Versus Liquid Lithium - A Pharmacokinetic Study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1991, 16, pp. 41-44.
 28. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. Twenty-ninth Edition. 1988. pp. 365-371.
 29. *Merk Index*. Twelfth Edition. 1996 p. 944-945.
 30. Nielsen-Kudsk F.N. and Amdisen A. Analysis of the Pharmacokinetics of Lithium in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 16, 1979, pp. 271-277.
 31. Obach R., Borja J., Prunonosa J., Vallès J.M., Torrent J., Izquierdo I. and Jane F. Lack of Correlation between Lithium Pharmacokinetic Parameters Obtained from Plasma and Saliva. *Therapeutic Drug Monitoring* 10, 1988. pp. 265-268.
 32. Product Monograph. Carbolith (Lithium Carbonate) ICN Canada Ltd. Montreal, Quebec, April 18, 1979.
 33. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Edited by Herbert Y. Meltzer. Raven Press. New York, 1987.
 34. Rubakowski J, Chtopocka-Wozniak M., Kapelski Z. and Strzewski W. The Relative Prophylactic Efficacy of Lithium Against Manic and Depressive Recurrences in Bipolar Patients. *Int. Pharmacopsychiat.* 15: 1980, pp. 86-90.
 35. Sashidharan S.P. The Relationship Between Serum Lithium Levels and Clinical Response. *Therapeutic Drug Monitoring*. 4, 1982, pp. 249-264.
 36. Schanberg S.M., Schilkraut J.J. and Kopin I.J. The Effects of Psychoactive Drug on Norepinephrine-3H Metabolism in Brain. *Biochemical Pharmacology*, 1967, Vol, 16, pp. 393-399.
 37. Schou M., Juel-Nielsen N., Stromgren E. and Voldby H. The Treatment of Manic Psychoses by the Administration of Lithium Salts. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiat.* 17; 1954, pp. 250-260.
 38. Schou M. Amdisen A. and Trap-Jensen J. Lithium Poisoning. *Amer. J. Psychiat.* 125: 4, October 1968, pp. 520-526.
 39. Schou M. *Biology and Pharmacology of the Lithium Ion*. Biochemical Research Lab. Aarhus University Psychiatric Institute. Risskov. Denmark, 1958, pp. 17-58.
 40. Schou M. Lithium Studies 1. Toxicity. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 15. 1958. pp. 70-84.
 41. Schou M. Lithium Studies 2. Renal Elimination. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 15. 1958, pp. 85-98.
 42. Stober H.C. *Analytical Profiles of Drug Substances* Volume 15, 1986, pp. 367-391.
 43. Szabo K.T. Teratogenic Effect of Lithium Carbonate in the Foetal Mouse. *Nature*. Vol. 225: January 3, 1970, pp. 73-75.
 44. Tupin J.P., Schagenhauf G.K. and Creson D.L. Lithium Effects on Electrolyte Excretion.

- Amer. J. Psychiat. 125: 4, October 1968, pp. 536-543.
45. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Lithium Systemic, 1992, pp. 758-761.
 46. USP DI Lithium Systemic 1992, pp. 1777-1782.
 47. Vasile R.G. and Shelton R.P. Alleviating Gastrointestinal Side Effects of Lithium Carbonate by Substituting Lithium Citrate. Journal of Clinical Psychopharmacology. December 1982, Vol. 2, No. 6, pp. 420-423.
 48. Weinstein M.R. and Goldfeld M.D. Cardiovascular Malformations with Lithium Use During Pregnancy. Am. J. Psychiatry 132:5, May 1975, pp. 529-531.
 49. Wright T.L., Hoffman L.H., Davies J. Lithium Teratogenicity. The Lancet, October 1972, p. 876.
 50. Zall H., Therman P-P. G. and Myers J.M. Lithium Carbonate: A Clinical Study. Amer. J. Psychiat. 125: 4, October 1968, pp. 549-557.