

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr
phl-LITHIUM CARBONATE**

Capsules de carbonate de lithium, USP

150 mg, 300 mg, 600 mg

Antimaniaque

PHARMEL INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

8 mai, 2014

Numéro de contrôle: 173461

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **phl-LITHIUM CARBONATE**

Capsules de carbonate de lithium, USP
150 mg, 300 mg, 600 mg

PHARMACOLOGIE:

Des études précliniques ont démontré que le lithium modifie le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires et effectue une déviation vers le métabolisme intraneuronale des cathécholamines; cependant, le mécanisme biochimique du lithium chez les personnes maniaques n'est pas encore déterminé.

Pharmacocinétique :

Les ions de lithium sont rapidement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques de lithium atteignent leur sommet 2 à 4 heures après l'administration du médicament. La distribution du lithium dans l'organisme se rapproche de celle de la quantité totale d'eau, mais il traverse lentement la barrière hématoencéphalique et lorsque l'équilibre est atteint, la concentration de lithium dans le liquide céphalo-rachidien n'est qu'à la moitié environ de sa concentration plasmatique.

Le lithium s'élimine par le biais d'une voie biphasique où la demi-vie alpha est de 5 heures et la demi-vie bêta est de 18 heures.

Le lithium est excrété principalement dans les urines tandis que moins de 1 % est éliminé dans les selles. Il est filtré par les glomérules et 80 % sont réabsorbés par les tubules, probablement grâce à un mécanisme identique à celui de la réabsorption du sodium. La clairance du lithium est proportionnelle à sa concentration dans le plasma. Environ 50 % d'une dose unique de lithium est excrétée dans les 24 heures suivant son administration. Un apport sodique faible entraînant une

concentration sodique faible dans les tubules aura pour effet d'augmenter la réabsorption du lithium et pourrait entraîner de la rétention ou une intoxication.

La clairance rénale du lithium est remarquablement constante chez une même personne, mais elle diminue avec l'âge et chute s'il y a diminution de l'apport sodique. La dose nécessaire pour garder constante une concentration donnée de lithium dans le sérum dépend de la capacité du rein à excréter le lithium. Toutefois, l'excrétion rénale du lithium varie grandement d'une personne à l'autre, d'où la nécessité d'ajuster individuellement la dose de lithium. On a noté dans les rapports cliniques que le lithium sérique peut s'élever de 0,2 à 0,4 mEq ou mmol/L après la prise de 300 mg de carbonate de lithium et de 0,3 à 0,6 mEq ou mmol/L, après la prise de 600 mg de carbonate de lithium. On a suggéré que les patients maniaques renaient de plus grandes quantités de lithium pendant un accès de manie, mais des études récentes ont été incapables de confirmer qu'il y avait une nette différence au plan de l'excrétion. Cependant, les patients souffrant d'un état maniaque semblent démontrer une plus grande tolérance au lithium.

Études comparatives de biodisponibilité

Des études comparatives de biodisponibilité ont été réalisées pour comparer les paramètres pharmacocinétiques de capsules de phl-LITHIUM CARBONATE à 300 mg contre celles de CARBOLITH à 300 mg sous conditions de jeûne et d'alimentation. Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

<p align="center">Tableau 1 SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ [300 mg (1 capsule x300 mg) après administration orale en état <u>d'alimentation</u>] CAPSULES DE phl-LITHIUM CARBONATE À 300 MG (PHARMEL INC., CANADA) <i>Versus</i> CAPSULES DE CARBOLITH™ À 300 MG (VALEANT CANADA LTD)</p>				
<p align="center">Carbonate de lithium (1 x 300 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre ¹	phl-LITHIUM CARBONATE	CARBOLITH	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90%)
ASC _T (mmol±h/L)	2,96 3,051 (24,78)	2,95 3,002 (20,18)	100,6	(94,0-107,6)
ASC _∞ (mmol±h/L)	3,72 3,804 (22,44)	3,74 3,810 (21,55)	99,4	(93,1-106,1)
C _{max} (mmol/L)	0,28 0,284 (12,90)	0,28 0,281 (11,70)	100,8	(94,0-108,1)
T _{max} (h)	2,37 (1,20)	2,37 (1,02)		
T _{1/2 el} (h)	16,40 (3,93)	17,05 (6,20)		

1. T_{max} et T_{1/2} – Moyenne arithmétique avec un écart type en parenthèse.

<p align="center">Tableau 21 SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ [300 mg (1 capsule x300 mg) après administration orale en état <u>de jeune</u>]</p> <p align="center">CAPSULES DE phl-LITHIUM CARBONATE À 300 MG (PHARMEL INC., CANADA) <i>Versus</i> CAPSULES DE CARBOLITH™ À 300 MG (VALEANT CANADA LTD)</p> <p align="center">Carbonate de lithium (1 x 300 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre ¹	phl-LITHIUM CARBONATE	CARBOLITH	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90%)
ASC _T (mmol±h/L)	3,89 4,027 (26,1)	3,73 3,868 (27,3)	104,4	(96,0-113,4)
ASC _∞ (mmol±h/L)	4,97 5,108 (24,6)	4,81 4,917 (22,3)	103,4	(97,1-110,1)
C _{max} (mmol/L)	0,40 0,402 (19,0)	0,38 0,384 (19,0)	104,5	(95,4-114,6)
T _{max} (h)	1,21 (0,56)	1,28 (0,72)		
T _{½ el} (h)	18,96 (4,72)	18,06 (4,13)		

1. T_{max} et T_{1/2} – Moyenne arithmétique avec un écart type en parenthèse.

Les résultats de ces études démontrent que les capsules de phl-LITHIUM CARBONATE à 300 mg sont bioéquivalentes à celles de CARBOLITH à 300 mg.

Administration quotidienne unique (1 fois/jour):

Des essais cliniques comparant l'administration quotidienne unique (1 fois/jour) au coucher à l'administration quotidienne multiple (2 à 4 fois/jour) ont démontré que le volume urinaire était considérablement réduit lorsqu'on administrait le médicament une seule fois par jour.

Les doses quotidiennes totales de lithium nécessaires pour atteindre des concentrations thérapeutiques étaient plus faibles avec un schéma posologique de 1 fois/jour qu'avec des doses fractionnées.

De plus, l'administration d'une dose unique de lithium au coucher peut occasionner des symptômes initiaux observés après l'absorption du médicament, associés, croit-on, à une hausse brusque des concentrations sériques de lithium, qui ont lieu la nuit pendant que le patient dort.

Au cours d'une étude, on a observé que les patients qui prennent du lithium 1 fois/jour présentaient beaucoup moins de glomérules sclérosés, de tubules atrophiés et de fibrose interstitielle que ceux traités par un régime multidose.

INDICATIONS

Dans le traitement au lithium des accès de manie chez des patients atteints de psychose maniaco-dépressive. On a démontré que le traitement d'entretien était efficace pour prévenir ou diminuer la fréquence des récurrences chez les patients atteints d'une psychose maniacodépressive bipolaire (ayant des antécédents de manie). Les symptômes types de manie, en tant que trouble affectif, comprennent l'incontinence verbale, l'hyperactivité motrice, le besoin limité de sommeil, des fuites d'idées, des idées de grandeur ou un mauvais jugement, de l'agressivité et de l'hostilité possible. Lorsqu'un patient connaît un accès maniaque, le lithium peut produire une normalisation des symptômes en 1 à 3 semaines.

CONTRE-INDICATIONS:

phl-LITHIUM CARBONATE est généralement contre-indiqué chez les patients gravement atteints de maladies rénale ou cardiovasculaire. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant des signes d'affaiblissement ou de déshydratation importants, de déplétion sodique et chez ceux recevant des diurétiques, étant donné que le risque de toxicité par le lithium est très élevé chez ces patients. Si l'indication psychiatrique menace la vie du patient, et que le patient ne réagit à aucune autre mesure, un traitement au lithium peut être instauré avec une prudence extrême, en dosant quotidiennement les concentrations sériques de lithium et en ajustant la dose de façon à obtenir la dose faible habituellement tolérée par ces patients. Dans de tels cas, l'hospitalisation s'avère nécessaire.

MISES EN GARDE:

La toxicité par le lithium est étroitement liée aux concentrations sériques de lithium et peut se produire à des doses proches des concentrations thérapeutiques. Il faut s'assurer que des moyens d'obtenir un dosage précis et rapide de la lithiémie sont facilement accessibles avant d'instaurer un traitement.

La tolérance au lithium est plus grande durant un accès aigu de manie et diminue lorsque les symptômes disparaissent (voir Posologie).

Insuffisance rénale: Un traitement de longue durée par le lithium est fréquemment associé à une baisse dans la capacité de concentration du rein accompagnée de soif, de polyurie, de micturie, de gain pondéral et de résultats modifiés des tests de l'exploration fonctionnelle rénale, se présentant occasionnellement sous forme de diabète insipide néphrogénique. On doit faire preuve de prudence dans l'emploi du lithium chez ces patients afin d'éviter toute déshydratation qui pourrait occasionner de la rétention ou toxicité par le lithium. On pense qu'une insuffisance rénale qui se constitue durant un traitement de longue durée peut être, dans la plupart des cas, seulement partiellement réversible lorsque le traitement au lithium est interrompu.

La prévention de la toxicité rénale et d'autres effets toxiques associés à un traitement de longue durée requiert un diagnostic ferme de psychose maniaco-dépressive bipolaire; un dépistage minutieux de maladies rénales ou d'autres maladies préexistantes; le dosage normalisé aux 12 heures des concentrations sériques de lithium aussi faibles que possible mais toutefois efficaces sur le plan clinique; maintenir le contrôle du traitement en surveillant les concentrations sériques de lithium et en procédant à une surveillance clinique et de laboratoire des effets secondaires ou des signes d'intoxication par le lithium; surveiller de très près les patients prédisposés à des risques; s'assurer qu'un traitement de longue durée par le lithium est maintenu seulement lorsque la réponse clinique a été clairement établie; et ajuster le schéma posologique et les préparations employées afin d'obtenir des périodes temporaires durant lesquelles la concentration de lithium est la plus faible possible dans les reins.

On a fait état de sclérose glomérulaire et de fibrose interstitielle ainsi que de lésions tubulaires chez des patients recevant un traitement de longue durée au lithium. Lorsque la fonction rénale est évaluée avant ou après l'instauration du traitement au lithium dans le but d'obtenir la valeur initiale, un examen des urines routinier et d'autres tests peuvent être faits pour évaluer la fonction tubulaire (p. ex. poids volumique ou osmolalité des urines ou urines de 24 heures) et la fonction glomérulaire (p. ex. créatinine sérique et clairance de la créatinine).

Durant un traitement au lithium, des changements progressifs ou soudains de la fonction rénale, même ceux qui se situent dans la plage normale, indiquent le besoin d'une réévaluation du traitement, comprenant la posologie et la fréquence d'administration du lithium, et la réévaluation des bienfaits et des risques associés au traitement de longue durée par le lithium.

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

Grossesse : Les données provenant des registres des naissances démontrent une hausse dans les cas d'anomalies cardiaques ou autres, notamment la maladie d'Ebstein; on a également signalé des cas de diabète insipide néphrogénique, de goitre euthyroïdien et d'hypoglycémie chez des enfants nés de femmes qui ont pris du lithium durant leur grossesse. Ainsi, phl-LITHIUM CARBONATE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou en âge de procréer à moins qu'une substitution par une thérapie plus appropriée soit impossible et que dans l'opinion du médecin les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement : Le lithium est excrété dans le lait humain. L'allaitement ne doit pas être entrepris durant un traitement au phl-LITHIUM CARBONATE sauf dans des circonstances rares et

inhabituelles où dans l'opinion du médecin les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

Pédiatrie : Étant donné que les renseignements sur l'innocuité et l'efficacité du traitement au lithium chez les enfants âgés de moins de 12 ans ne sont pas disponibles, l'emploi du phl-LITHIUM CARBONATE chez ces derniers n'est pas recommandé à l'heure actuelle.

PRÉCAUTIONS :

Pour maximiser les bienfaits, minimiser les risques et réduire autant que possible les effets indésirables associés au traitement par le lithium, il faut fournir les renseignements appropriés aux patients et à leur famille sur le régime thérapeutique et les démarches de contrôle requises durant le traitement, ainsi qu'une explication des bienfaits escomptés et des effets secondaires immédiats et à long terme les plus fréquents. Dans la plupart des cas, des documents écrits appropriés devraient accompagner les renseignements supplémentaires transmis oralement aux patients.

Il faut avertir les patients de consultation externe et leur famille qu'ils doivent cesser le traitement et appeler le médecin si le patient présente les signes cliniques de toxicité par le lithium suivants: diarrhée, vomissements, tremblements, ataxie bénigne, somnolence ou faiblesse musculaire.

Amoindrissement des facultés : Étant donné que le lithium peut altérer les capacités mentales et physiques, on doit demander aux patients d'être prudents lorsqu'ils entreprennent des activités qui requièrent de la vigilance (p. ex. conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines).

Des troubles thyroïdiens sous-jacents qui ont existé antérieurement ne constituent pas nécessairement une contre-indication au traitement par le lithium; si le patient présente une hypothyroïdie, on doit surveiller de près sa fonction thyroïdienne durant la stabilisation du lithium et un traitement d'entretien nous permet de corriger les paramètres thyroïdiens

changeants, s'il y a lieu. Lorsque l'hypothyroïdie s'installe durant la stabilisation du traitement au lithium ou le traitement d'entretien, un traitement thyroïdien supplémentaire peut être instauré.

Le lithium réduit la réabsorption sodique par les tubules rénaux, entraînant une déplétion sodique. Il est donc capital que le patient s'en tienne à un régime normal comportant un apport sodique et hydrique adéquat (2 500 à 3 000 mL), au moins pendant la période initiale de stabilisation. On a signalé une baisse de la tolérance au lithium provoquée par une transpiration ou de la diarrhée prolongée; si un tel cas survient, un apport sodique et hydrique supplémentaire doit être administré. En plus de la transpiration et de la diarrhée, une infection concomitante accompagnée de température élevée peut nécessiter une diminution temporaire de la dose ou l'interruption du traitement.

Troubles parathyroïdiens : Des cas d'hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie ont été signalés chez les patients traités au lithium. Une analyse de la concentration plasmatique de calcium et, au besoin, de la concentration plasmatique de parathormone est recommandée.

Interactions médicamenteuses : Emploi conjugué de l'halopéridol et du lithium: On a observé, chez quelques patients ayant reçu une association de lithium et d'halopéridol, une encéphalopathie se rapprochant du syndrome neuroleptique malin (caractérisé par de la faiblesse, de la léthargie, de la fièvre, des tremblements et de la confusion, des symptômes extrapyramidaux, de la leucocytose, un taux élevé d'enzymes sériques et d'azote uréique du sang ainsi que la glycémie à jeun élevée) suivie de lésions cérébrales irréversibles. On n'a déterminé aucun rapport de causalité entre ces effets et l'administration concomitante de lithium et d'halopéridol; cependant, les patients qui reçoivent une telle association médicamenteuse doivent être surveillés de près pour déterminer tout signe de toxicité neurologique telles la rigidité et l'hyperthermie et on doit cesser le traitement immédiatement si de tels signes apparaissent.

Emploi conjugué de phénothiazines et de lithium: On a signalé des interactions pharmacocinétiques et de la toxicité clinique associées à l'emploi concomitant de ces deux agents. On a fait état de baisses des concentrations plasmatiques de la chlorpromazine induites

par le lithium, d'augmentations de la fixation du lithium aux globules rouges induites par la phénothiazine et d'augmentations de l'excrétion rénale du lithium induites par la chlorpromazine. On a signalé en clinique des cas occasionnels de neurotoxicité associée à l'emploi concomitant du lithium et de la thioridazine plutôt que du lithium et d'autres phénothiazines. Par conséquent, le clinicien doit être à l'affût d'une réponse altérée à l'un ou l'autre des médicaments lorsqu'ils sont employés en association ou lorsque l'un ou l'autre des médicaments est retiré.

L'action des inhibiteurs neuromusculaires peut être prolongée chez les patients recevant du lithium. Ainsi, on doit faire preuve de prudence lorsque l'association médicamenteuse est nécessaire. Une omission temporaire de quelques doses de lithium peut réduire les risques de cette interaction.

On a signalé que l'indométhacine augmente les concentrations plasmatiques de lithium qui étaient à l'état stationnaire de 30 à 59 %. On a également démontré que d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquaient un effet semblable. Lorsque de telles associations sont employées, on recommande une surveillance plus fréquente des concentrations plasmatiques de lithium.

On a signalé que l'emploi concomitant de la méthyldopa ou de la tétracycline peut augmenter le risque de toxicité par le lithium.

L'emploi concomitant du lithium et de la carbamazépine ou de la phénytoïne peut accroître le risque de toxicité pour le SNC. L'administration de l'aminophylline ou de la théophylline aux patients recevant du lithium peut nécessiter des doses plus élevées de lithium de façon à maintenir l'effet psychotrope. Les patients chez qui le traitement au lithium est stabilisé et qui reçoivent un diurétique thiazidique peuvent nécessiter la diminution de la posologie du lithium pour éviter une accumulation de lithium et une toxicité par ce dernier, étant donné qu'il y a une réduction de 20 à 40 % de la clairance rénale du lithium. Le furosémide semble être l'agent qui influence le moins la clairance du lithium.

ADVERSE REACTIONS :

Des effets secondaires bénins peuvent être éprouvés même si les concentrations sériques de lithium se maintiennent sous 1 mEq/L. Les effets secondaires les plus fréquents consistent en des symptômes initiaux observés après l'absorption du médicament, associés, croit-on, à une hausse brusque des concentrations sériques de lithium. Ils comprennent nausée, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, vertige, faiblesse musculaire, somnolence ainsi qu'une impression d'hébétude et disparaissent souvent une fois le traitement stabilisé. Les réactions indésirables les plus fréquentes et les plus persistantes sont tremblements fins des mains qui ne réagissent pas à l'emploi d'antiparkinsoniens, et par moments, fatigue, soif et polyurie (toxicité rénale). Ces effets peuvent se résorber en continuant le traitement, en réduisant temporairement la dose ou en cessant le traitement. Si ces effets persistent, il faut diminuer la dose ou cesser le traitement et évaluer de nouveau le traitement au *phl-LITHIUM CARBONATE*.

Lorsque les concentrations de lithium se situent entre 1,5 et 2 mEq/L, des réactions toxiques bénignes à modérées peuvent survenir et, au-dessus de 2 mEq/L, apparaissent des réactions modérées à graves. Après une exposition à des concentrations toxiques de lithium, on a signalé des lésions neurologiques permanentes.

Chez certains patients, une accumulation de lithium pendant le traitement initial peut atteindre des concentrations toxiques et nécessiter l'interruption immédiate du traitement. Les patients plus âgés dont la clairance rénale du lithium est amoindrie connaissent également divers degrés de toxicité par le lithium, commandant une réduction ou le retrait temporaire du médicament. Toutefois, chez les patients dont la clairance rénale est normale, les manifestations toxiques semblent se présenter dans une séquence plutôt régulière qui serait liée aux concentrations sériques du lithium. Les symptômes gastro-intestinaux passagers apparaissent en premier. Des tremblements fins des mains, d'intensité bénigne, risquent de persister tout au long du traitement. La soif et la polyurie peuvent être suivies d'une somnolence accrue, d'ataxie, d'acouphène et de vue brouillée, signes révélant un début d'intoxication. À mesure que l'intoxication s'intensifie, les

manifestations suivantes peuvent être observées: confusion, désorientation accrue, secousses musculaires, hyperréflexie, nystagmus, accès, diarrhée, vomissement et, éventuellement, coma et mort.

Les réactions de toxicité suivantes ont été signalées et semblent être liées aux concentrations sériques de lithium, y compris les concentrations à l'intérieur de la plage thérapeutique:

Neuromusculaires: tremblements, hyperexcitabilité musculaire (fasciculation, secousses, mouvements cloniques des membres), ataxie, mouvement choréo-athétosique et hyperactivité des réflexes tendineux.

SNC : accès de voile noir, crises de forme épileptique, dysarthrie, étourdissements, vertige, incontinence urinaire ou fécale, somnolence, retard psycho-moteur, agitation, confusion, stupeur et coma.

Cardiovasculaires : arythmie cardiaque, hypotension, collapsus cardiovasculaire périphérique.

Gastro-intestinaux : anorexie, nausée, vomissement, diarrhée.

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

Dermatologiques : sécheresse et raréfaction des cheveux, anesthésie de la peau, acné, folliculite chronique, astéatose, alopecie et poussées de psoriasis.

Système nerveux autonome : vue brouillée, xérostomie.

Anomalies thyroïdiennes : goitre euthyroïdien ou hypothyroïdie (comprenant myxoedème) accompagné de concentrations de la 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) et de la thyroxine (T₄) plus faibles et d'une concentration de la thyrotropine élevée. La fixation de l'iode¹³¹ peut être élevée. En moyenne, 5 à 15 % des patients suivant un traitement de longue durée au lithium présentent

des signes cliniques ou des concentrations sériques hormonales altérées (voir Précautions). Paradoxalement, on a signalé de rares cas d'hyperthyroïdie.

Changements observés à l'ÉEG : ralentissement et élargissement diffus du spectre de fréquence, potentialisation et désorganisation du rythme de fond.

Changements observés à l'ÉCG : aplatissement, isoélectricité ou inversion réversibles des ondes T.

Divers : fatigue, léthargie, scotome passager, déshydratation, perte de poids, tendance à dormir.

Les réactions diverses fréquentes non associées à la posologie comprennent: changements passagers observés à l'ÉEG et à l'ÉCG, leucocytose, céphalées, goitre non toxique diffus avec ou sans hypothyroïdie, hyperglycémie passagère, prurit généralisé avec ou sans éruption cutanée, ulcères cutanés, albuminurie, aggravation du syndrome cérébral organique, gain pondéral excessif, œdème des chevilles et des poignets, et soif ou polyurie ressemblant parfois au diabète insipide, ainsi que goût métallique.

On n'a signalé qu'un seul cas de décoloration douloureuse des doigts et des orteils et de sensation de froid aux extrémités un jour après l'instauration du traitement au lithium. On ignore le mécanisme par lequel ces symptômes (ressemblant au syndrome de Raynaud) se manifestent. Le patient s'est rétabli après l'interruption du traitement.

Réactions graves associées au traitement de longue durée : En plus des autres réactions indésirables possibles, la préoccupation principale associée au traitement de longue durée par le lithium porte sur la fonction rénale, la glande thyroïde, la glande parathyroïde, les os et la peau.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au:**
 - Programme Canada Vigilance**
 - Santé Canada**
 - Indice postal 0701E**
 - Ottawa, Ontario**
 - K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE :

Symptômes: La toxicité par le lithium est étroitement liée à la concentration de lithium dans le sang et habituellement associée à des concentrations sériques dépassant les 1,5 mEq ou mmol/L. Les signes précoces de toxicité qui peuvent se manifester à des concentrations sériques de lithium plus faibles ont été décrits dans la section des Effets indésirables et disparaissent habituellement lorsqu'on diminue la dose du médicament. Précurseurs d'une intoxication par le lithium, les symptômes suivants font leur apparition ou s'aggravent: paresse, somnolence, léthargie, tremblements accusés ou secousses musculaires, perte d'appétit, vomissement et diarrhée. La survenue de ces symptômes exige l'abandon immédiat du médicament, une réévaluation clinique méticuleuse et un traitement. Les signes et les symptômes d'intoxication par le lithium ont déjà été décrits dans la section Effets indésirables.

Traitement

Aucun antidote particulier contre l'empoisonnement par le lithium n'est connu. Les symptômes précoces de la toxicité par le lithium peuvent être habituellement traités en réduisant la dose ou en cessant l'administration du médicament et en réinstaurant le traitement à une dose plus faible après 24 à 48 heures. Dans des cas graves d'empoisonnement par le lithium, il faut, en tout premier lieu, procéder à l'élimination de cet ion de l'organisme du patient et instaurer un traitement de soutien.

Le traitement recommandé consiste en un lavage gastrique, la correction du déséquilibre hydro-électrolytique et la régulation de la fonction rénale. L'urée, le mannitol et l'aminophylline produisent tous des augmentations considérables de l'excrétion du lithium. L'hémodialyse s'avère une méthode d'élimination efficace et rapide de l'ion chez les patients présentant une toxicité grave. La prophylaxie des infections, des radiographies thoraciques régulières et le maintien d'une respiration adéquate sont essentiels.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

Posologie : Choix des patients et démarche du traitement au lithium: Les résultats du traitement au lithium dépendent en grande partie de la nature et de l'évolution de la maladie même, plutôt que des symptômes. Le choix des patients pour un traitement de longue durée requiert un diagnostic nettement défini du trouble affectif primaire, l'état pour lequel les effets stabilisants du lithium ont été jugés efficaces. Les variables qui ont été immanquablement associées à la réponse au traitement par le lithium chez les patients présentant un trouble affectif primaire sont: bonne qualité de la rémission et fonction adéquate, aucun symptôme important durant les périodes de rémission entre les poussées de maladie; faible fréquence des poussées de maladie, habituellement 1 ou 2 poussées (mais pas plus de 3 ou 4)/année; symptômes durant les poussées

aiguës qui répondent aux critères stricts d'un trouble affectif primaire (DMS-III; critères diagnostiques de recherche).

Les épreuves de sélection des candidats au traitement par le lithium devraient comprendre au moins un examen physique et l'examen des antécédents médicaux en se concentrant sur le SNC, l'appareil urinaire, cardiovasculaire, gastro-intestinal, le système endocrinien et la peau. Elles doivent également comprendre: évaluation des urines de 24 heures, de la créatinine sérique, enregistrement du poids, ÉCG, peut-être électrolytes et thyrotropine, et pour un traitement de longue durée, clairance de la créatinine et concentration des urines. Il est également recommandé de procéder à l'analyse de la concentration plasmatique de calcium avant le début du traitement, après 6 mois et tous les ans par la suite dans le cas d'un traitement de longue durée. Le patient devrait être soumis à d'autres examens et tests lorsqu'ils sont indiqués. La surveillance du traitement au *phl-LITHIUM CARBONATE* devrait comprendre, à chaque visite, état mental, examen physique, poids, lithium sérique aux 12 heures, vérification des effets secondaires associés au lithium et adhésion du patient au traitement. Elle devrait également comprendre la créatinine sérique tous les 2 mois, l'hormone thyroïdienne plasmatique et la thyrotropine tous les 6 à 12 mois, surtout chez les patientes, et une surveillance des fonctions rénale et thyroïdienne devrait être maintenue durant tout le traitement, ainsi que la répétition au besoin des tests de mesure des valeurs initiales.

L'objectif principal du traitement est d'établir une posologie quotidienne efficace et sûre en fonction des concentrations sériques de lithium normalisées 12 heures après l'administration et maintenues dans la plage thérapeutique, qui est aussi élevée que possible pour assurer l'efficacité sans entraîner d'effets secondaires importants. Trois doses quotidiennes devraient être administrées au départ, au moins jusqu'à ce que la dose quotidienne soit établie. La prochaine étape est d'atteindre une dose optimale, qui devrait être aussi faible que possible tout en prévenant les récives. Durant le suivi, un ajustement vers des doses plus faibles peut s'avérer nécessaire pour minimiser les effets secondaires, et un changement de la préparation au lithium employée ou de la fréquence d'administration de la dose, soit vers des doses multiples, soit vers une dose unique, peut être nécessaire pour contrer les réactions indésirables associées à l'absorption ou pour répondre aux préoccupations de toxicité rénale. Certains experts en

lithiothérapie recommandent un traitement au lithium intermittent chez des patients minutieusement choisis; cependant, ce traitement ne devrait pas être instauré sans une planification minutieuse et une prudence extrême. La collaboration du patient et de sa famille est nécessaire tout au long du traitement.

Avant d'opter pour l'instauration d'un traitement de longue durée, il faut s'assurer que le patient a bien réagi à l'étape de stabilisation du traitement au lithium et que le risque associé à un tel traitement est acceptable. Instaurer un traitement de longue durée chez un patient présentant une affection qui ne réagit pas au lithium constitue un risque inacceptable. La décision d'instaurer un traitement de longue durée peut être prise durant un essai du traitement au lithium d'une durée limitée où l'on évalue fréquemment le résultat. Voici certains facteurs que l'on doit réévaluer avant de prendre une décision concernant le traitement; la reconfirmation circonspecte du diagnostic de trouble affectif primaire; l'état de santé du patient; les effets secondaires associés au traitement par le lithium éprouvés par le patient et la réaction au traitement. L'évaluation de la réaction au traitement est fondée strictement sur des preuves concrètes de prévention des récurrences durant une période d'essai raisonnable, mais peut être faite en considérant les prédicteurs de réactions mentionnés antérieurement. Il faut prendre soin d'exclure les faux répondants et les faux non-répondants. Il ne faut pas oublier que les non-répondants sont plus sensibles aux effets secondaires associés au lithium.

Manie aiguë:

L'établissement de la dose thérapeutique pour un traitement des accès de manie doit se fonder avant tout sur les manifestations cliniques du patient. Il doit être adapté à chaque patient et tenir compte des concentrations sanguines de lithium et des réactions cliniques. La posologie doit être ajustée de façon à obtenir des concentrations sériques entre 0,8 et 1,2 mEq ou mmol/L (dans les échantillons de sang prélevés avant la première dose de lithium de la journée).

Chez les patients adultes adéquatement sélectionnés dont la fonction rénale est adéquate, on suggère comme traitement initial des accès de manie une dose quotidienne initiale de 900 à 1 800 mg (15 à 20 mg/kg), fractionnée en 3 prises. Étant donné la grande variabilité de

l'excrétion rénale du lithium d'une personne à l'autre, on suggère que le traitement au lithium soit instauré à raison de 600 à 900 mg/jour, pour atteindre graduellement une concentration de 1 200 à 1 800 mg en 3 prises fractionnées. Pour obtenir la concentration sérique de lithium désirée, la dose initiale doit être ajustée en fonction des manifestations cliniques du patient. Le poids du patient influe également sur le choix de la dose initiale.

Gériatrie :

On doit faire preuve de prudence dans l'emploi de phl-LITHIUM CARBONATE et réduire la dose chez les patients plus âgés, en s'en tenant habituellement à 600 à 1 200 mg/jour. Les concentrations sériques de lithium doivent faire l'objet de contrôles fréquents et être maintenues sous les 1 mEq ou mmol/L.

Traitement d'entretien:

Une fois l'accès maniaque calmé, on doit diminuer rapidement la dose pour obtenir des concentrations sériques entre 0,6 et 1 mEq ou mmol/L, car on a des preuves que la tolérance au lithium diminue à ce stade précis du traitement. La dose moyenne suggérée à ce stade est de 900 mg/jour (environ 25 mEq ou mmol) 1 fois/jour, fractionnée en 3 prises, et peut osciller entre 500 et 1 200 mg/jour. Si le patient n'a pas réagi de façon satisfaisante au lithium antimaniaque dans les 14 jours, il vaut mieux abandonner le traitement. Lorsque l'accès de manie est maîtrisé, on doit continuer l'administration du lithium pendant la durée escomptée de l'accès car un retrait trop hâtif du médicament pourrait conduire à une rechute. Il est capital de maintenir la surveillance clinique du patient et de surveiller la concentration du lithium requise en cours de traitement (voir Précautions).

Une fois que l'état des patients est stabilisé par une dose d'entretien dans le cadre d'un schéma posologique multiple, et lorsque des concentrations sériques thérapeutiques sont atteintes, le schéma posologique peut être remplacé par une administration quotidienne unique (1 fois/jour).

La dose quotidienne totale, lorsqu'elle est administrée en une dose unique, peut être d'environ 5 à 30 % plus faible que celle administrée en dose fractionnée.

Il faut garder le patient sous une surveillance clinique et surveiller les concentrations sériques de lithium lorsque le schéma posologique quotidien à doses fractionnées est utilisé et lorsque ce dernier est remplacé par un schéma posologie quotidien à dose unique.

Chez les patients dont l'état est sans complication et qui reçoivent un traitement d'entretien durant la rémission, les concentrations sériques de lithium doivent être surveillées au moins tous les 2 mois.

Les patients qui sont anormalement sensibles au lithium peuvent présenter des signes de toxicité à des concentrations sériques de 1 à 1,4 mEq/L.

Les patients plus âgés réagissent souvent à une dose réduite et peuvent présenter des signes de toxicité à des concentrations sériques habituellement tolérées par d'autres patients.

À NOTER:

Les échantillons de sang servant au dosage sérique du lithium doivent être prélevés avant l'administration de la dose suivante lorsque les concentrations de lithium sont relativement stables (c.-à-d., 12±1 heure après la dose précédente de lithium). On ne doit pas tenir compte uniquement des concentrations sériques. L'évaluation adéquate du patient nécessite l'évaluation clinique ainsi que l'analyse en laboratoire.

Pédiatrie:

L'emploi routinier de phl-LITHIUM CARBONATE n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans car les renseignements relatifs à ce groupe d'âge ne sont pas encore disponibles.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES:

Substance médicamenteuse

Nom de marque: phl-LITHIUM CARBONATE

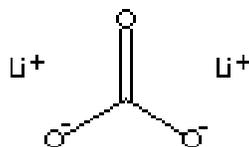
Nom propre: Carbonate de lithium

Nom chimique: Carbonate de lithium

Masse moléculaire: 73.89 g/mol

Formule moléculaire: Li_2CO_3

Formule développée:



Propriétés physicochimiques

Description: le carbonate de lithium est une poudre amorphe ou micro- cristalline, de couleur blanche, inodore. Un gramme de carbonate de lithium correspond à 27 mmol de lithium et une capsule de 300 mg de phl-LITHIUM CARBONATE contient environ 8,1 mmol de lithium.

Point de fusion: La température de fusion se situe entre 714 °C-733 °C.

Composition

150 mg: Chaque capsule en gélatine dure avec un corps jaune opaque et une coiffe orange, "pms" et "150" imprimé sur la coiffe à l'encre bleue, et "LITH" imprimé sur le corps à l'encre bleue, contenant une poudre fine de couleur blanche à blanc cassé, contient 150 mg de carbonate de lithium ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : talc. L'enveloppe de la capsule contient aussi: AD&C Bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune.

Offert en flacons de 100 et 1000 capsules.

300 mg: Chaque capsule en gélatine dure avec un corps blanc et une coiffe de couleur chair, "pms" et "300" imprimé sur la coiffe à l'encre noire, et "LITH" imprimé sur le corps à l'encre noire, contenant une poudre fine blanche à blanc cassé, contient 300 mg de carbonate de lithium ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : talc. L'enveloppe de la capsule contient aussi: dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer rouge.

Offert en flacons de 100 et 1000 capsules.

600 mg: Chaque capsule en gélatine dure avec un corps blanc et une coiffe bleu aqua, "pms" et "600" imprimé sur la coiffe, et "LITH" imprimé sur le corps à l'encre noire, contenant une poudre fine blanche à blanc cassé, contient 600 mg de carbonate de lithium ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : talc. L'enveloppe de la capsule contient aussi: AD&C Bleu n° 1, dioxyde de titane, gélatine.

Offert en flacons de 100 capsules.

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Garder entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant hermétiquement fermé.

Instructions spéciales: autres médicaments avec du carbonate de lithium ne doivent pas être pris sans l'avis d'un médecin. Le carbonate de lithium devrait être pris avec de la nourriture et avalé

en entier et ne doit pas être brisé ou mâché. Il est important de consommer suffisamment de liquide et un apport en sodium bien équilibré.

PHARMACOLOGIE:

Les ions de lithium sont rapidement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques de lithium atteignent leur sommet 2 à 4 heures après l'administration du médicament. La distribution du lithium dans l'organisme se rapproche de celle de la quantité totale d'eau, mais il traverse lentement la barrière hématoencéphalique et lorsque l'équilibre est atteint, la concentration de lithium dans le liquide céphalo-rachidien n'est qu'à la moitié environ de sa concentration plasmatique.

Le lithium est excrété principalement dans les urines tandis que moins de 1 % est éliminé dans les selles. Il est filtré par les glomérules et 4/5 sont réabsorbés par les tubules, probablement grâce à un mécanisme identique à celui de la réabsorption du sodium. La clairance du lithium est proportionnelle à sa concentration dans le plasma. Environ 50 % d'une dose unique de lithium est excrétée dans les 24 heures suivant son administration.

Un apport sodique faible entraînant une concentration sodique faible dans les tubules aura pour effet d'augmenter la réabsorption du lithium et pourrait entraîner de la rétention ou une intoxication.

La clairance rénale du lithium est remarquablement constante chez une même personne, mais elle diminue avec l'âge et chute s'il y a diminution de l'apport sodique. La dose nécessaire pour garder constante une concentration donnée de lithium dans le sérum dépend de la capacité du rein à excréter le lithium. Toutefois, l'excrétion rénale du lithium varie grandement d'une personne à l'autre, d'où la nécessité d'ajuster individuellement la dose de lithium. On a noté dans les rapports cliniques que le lithium sérique peut s'élever de 0,2 à 0,4 mEq ou mmol/L après la prise de 300 mg de carbonate de lithium et de 0,3 à 0,6 mEq ou mmol/L, après la prise de 600 mg de carbonate de lithium. On a suggéré que les patients maniaques retenaient de plus

grandes quantités de lithium pendant un accès de manie, mais des études récentes ont été incapables de confirmer qu'il y avait une nette différence au plan de l'excrétion. Cependant, les patients souffrant d'un état maniaque semblent démontrer une plus grande tolérance au lithium.

La plupart des tests de dépistage psychopharmacologiques ne révèlent aucune activité du lithium, mais ce dernier produit une potentialisation importante de l'hyperactivité causée par les amphétamines chez les animaux. Il semble n'offrir aucune protection contre l'action des agents stimulants et anticonvulsifs, et ne produit qu'une légère potentialisation des dépresseurs du SNC.

Le lithium peut remplacer le sodium dans le liquide extracellulaire et il provoque un influx intracellulaire extrêmement rapide durant le processus de dépolarisation. Toutefois, comme il n'est pas éliminé de manière efficace par la pompe à sodium, il empêche le retour du potassium dans les cellules. En conséquence, il entrave la distribution des électrolytes sur la membrane neuronale, ce qui mène à une chute du potentiel de cette dernière et à des altérations de la conduction et de l'excitabilité neuronale. Chez l'humain, le lithium altère l'excitabilité du SNC comme en témoigne la mesure des potentiels évoqués du cortex.

Les études à l'état d'équilibre réalisées indiquent que le lithium peut produire une diurèse transitoire accompagnée d'une augmentation de l'excrétion du sodium et du potassium. Une période d'équilibre ou de légère rétention peut suivre, mais une polyurie persistante peut survenir chez certains patients.

Des données probantes suggèrent que les doses thérapeutiques de lithium provoquent une diminution du sodium échangeable en 24 heures. Des études métaboliques longitudinales ont démontré une rétention cumulative du lithium chez certains patients sans élévation marquée des concentrations plasmatiques de lithium, indiquant une rétention intracellulaire possible du lithium. Selon certaines données probantes, le lithium pourrait influencer sur le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

Des données indiquent que le lithium pourrait produire un changement dans le métabolisme de la norépinéphrine de l'o-méthylation à la désamination intraneuronale, comme en témoignent la diminution des taux de normétanéphrine et l'augmentation des taux de catéchols désaminés observées dans le cadre d'études réalisées chez les animaux. Cela suggère que le lithium pourrait

réduire les taux de norépinéphrine disponible pour les récepteurs adrénergiques du SNC. Il semblerait, toutefois, que cette action ne soit pas propre au lithium. Le lithium peut aussi altérer le métabolisme d'autres monoamines comme la sérotonine.

Des changements dans l'ECG ont été observés avec le lithium, tant chez les animaux que chez les humains.

Toxicologie : La DE₅₀ orale du carbonate de lithium est de 635 mg/kg chez le rat et de 650 mg/kg chez la souris.

Des études de toxicité subaiguë indiquent que le lithium s'accumule plus rapidement et que la mort survient plus tôt chez des rats et des chiens qui ont reçu une alimentation faible en sodium. Des chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour de chlorure de lithium n'ont montré aucun signe de toxicité lorsqu'ils recevaient une alimentation dont la teneur en sel était normale, mais mouraient de 2 à 4 semaines lorsqu'ils recevaient une alimentation faible en sodium. Des résultats similaires ont été obtenus chez le rat. Les signes de toxicité comprenaient les tremblements, la léthargie, la salivation, les vomissements, la diurèse, les diarrhées sanglantes, l'anorexie, l'émaciation et le coma. Des changements à l'ECG semblables à ceux produits par une intoxication au potassium ont été observés. Les animaux protégés par un apport élevé en sodium ont présenté uniquement une polyurie. Les concentrations sériques de lithium ont augmenté graduellement chez les animaux ayant montré des signes de toxicité, alors que les concentrations sériques de potassium sont demeurées relativement constantes. Durant les derniers stades, les concentrations sériques de lithium ont augmenté rapidement à cause de dommages rénaux irréversibles, et une hyperkaliémie et une azotémie ont été observées lors des derniers stades.

Les principaux effets toxiques du lithium s'exercent sur les reins, et produisent des lésions des segments contournés distaux des chiens et des segments contournés proximaux des rats. Les principaux effets toxiques chez l'humain semblent s'exercer sur le système nerveux central.

La toxicité à long terme du lithium n'a pas encore fait l'objet d'étude chez les animaux.

Études sur la reproduction : Les sels de lithium ont altéré le développement de l'embryon chez les oursins de mer, les mollusques, les amphibiens et les poules.

Des effets indésirables sur la reproduction des mammifères ont également été signalés. Des études portant sur le lithium ont mis en lumière des effets indésirables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorption, la viabilité des embryons et le poids au moment du sevrage chez le rat, le nombre de sites d'implantation chez le lapin, et le poids à la naissance chez le singe. Des rejetons de souris et de rates qui avaient reçu des doses de lithium produisant des concentrations sanguines semblables à celles obtenues avec des doses thérapeutiques chez l'humain sont nés avec une fente palatine, accompagnée d'anomalies oculaires et auriculaires dans le cas des rates.

Le lithium réduit le taux de fertilité des rats mâles et constitue un spermicide in vitro des spermatozoïdes humains et animaux.

Des anomalies congénitales furent observées dans le cadre d'études rétrospectives chez 6 % des nouveau-nés de mères ayant pris du carbonate de lithium pendant le premier trimestre de la grossesse. Cette incidence a été considérée comme n'étant pas supérieure à celle observée dans la population générale de nouveau-nés.

Les nouveau-nés de mères qui ont pris du lithium durant la grossesse présentaient une incidence plus élevée que prévu d'anomalies cardiovasculaires (6 %).

BIBLIOGRAPHIE:

1. Abou-Saleh MT. 26. The dosage regimen. From: Johnson, FN (Ed), Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington DC, 99-105 (1987).
2. Ayd FJ JR. Current lithium dosage: Efficacy and safety. International Drug Therapy Newsletter. 23:5:17-18 (1988).
3. Baandrup U. et al. Myocardial changes in rats with lithium- induced uraemia. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (A) 93(6):317-322 (1985).
4. Baudhuin mg, Carroll JA, Jefferson JW, Greist JH, Hartley BL. 73. Information and education about lithium: the lithium information center. From: Johnson, FN (Ed), Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 262-267 (1987).
5. Bowen RC, Grof P, and Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. Am. J. Psychiatry 148:2:189-192 (1991).
6. Brotman A. Every-Second-Day lithium: effective treatment and fewer side effects. Psychiatrist's Clinical Update 1:8:47-48 (1990).
7. Browne M, Lapierre YD, Hrdina PD, Horn E. Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. International Clin. Psychopharmacology 5:103-110 (1990).
8. Burrows GD, Davies B, Kincaid-Smith P. Unique tubular lesion after lithium. The Lancet, 1310, June 17 (1978)
9. Caldwell HC, Westlake WJ, Schriver RC, Bumbier EE. Steady- state lithium blood level fluctuations in man following administration of a lithium carbonate conventional and controlled-release dosage form. J Clin. Pharmacol. 21:106-109 (1981).
10. Chandrasena R. Electroconvulsive therapy: contemporary issues. Psychiatry 2 (1988).

11. Cooper TB, Simpson GM, Lee JH, Bergner PE. Evaluation of a slow-release lithium carbonate formulation. *Am J. Psychiatry* 135:917-922 (1978).
12. Christensen S, Brandt-Hansen B, and Faarup P. Functional and structural changes in the rat kidney by long-term lithium treatment. *Renal Physiol. Base.* 5:95-104 (1982).
13. Christensen S, et al. Lithium-induced uraemia in rats: survival and renal function and morphology after one year. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh)* 58:339-347 (1986).
14. Christensen S. Effects of water deprivation in rats with polydipsia and polyuria due to long-term administration of lithium. *Acta pharmacol. et toxicol.* 35:201-211 (1974).
15. DePaulo JR. Lithium and the kidney: what we know in 1986. *Currents in Affective Illness* 5-10 (1986).
16. Gelenberg AJ, Wojcik JD, Falk WE, Coggins CH, Brotman AW, Rosenbaum JF, LaBrie RA, Kerman BJ. Effects of lithium on the kidney. *Acta Psychiatr. Scand.* 75:29-34 (1987).
17. Goldfield MD, and Weinstein MR. *Am. J. Obstet. Gynec.* (1973), 116, 15 per, Martindale 27th Ed. p. 1543.
18. Goodnick PJ, Fieve RR, Meltzer HL, Dunner DL. Lithium elimination half-life and duration of therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29:47-50 (1981).
19. Greil W, Bauer J, Breit J, Haag M. Single daily dose schedule in lithium long-term treatment: effects on pharmacokinetics and on renal and cardiac functions. *Pharmacopsychiatry* 18:106-107 (1985).
20. Hardy BG, Shulman KI, MacKenzie SE, Kutcher SP, Silverberg JD. Pharmacokinetics of lithium in the elderly. *Journ. Clin. Psychopharmacology* 7:3:153-158 (1987).

21. Hestbech J, Vendelin Olesen O, and Thomsen K. Lithium-induced focal interstitial fibrosis in the rat kidney. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A*, 86:195-197 (1978).
22. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney International* 12:205-213 (1977).
23. Hetmar O, Bolwig TG, Brun C, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelson OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney. I. Renal function in retrospect. *Acta Psychiatr. Scand.* 73:574-581 (1986).
24. Hetmar O, Brun C, Clemmesen L, Ladefoged J, Larsen J, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - II. Structural changes. *J. Psychiatric Res.* 21:279-288 (1987).
25. Hetmar O, Clemmesen L, Ladefoged J, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - III. Prospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 75:251-258 (1987).
26. Hetmar O, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney. IV. Renal lithium clearance. *Acta Psychiatr. Scand.* 76:193-198 (1987).
27. Hetmar O, Brun C, Ladefoged J, Larsen S, Boldwig TG. Long-term effects of lithium on the kidney: functional-morphological correlations. *J. Psychiatr. Res.* 23:285-297 (1989).
28. Hetmar O. The impact of long-term lithium treatment on renal function and structure. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 345, 78:85-89 (1988).
29. Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomas TH, Morgan DB. Renal function after long-term treatment with lithium. *Brit. Med. Journal* 1:1457-1459 (1979).
30. Jefferson JW. Renal function and lithium carbonate therapy. *JAMA* 255:21:3018 (1986).
31. Jefferson JW, Greist JH. Lithium: A practitioner's Guide. Part 2. Side effects and toxicity. *Hospital Therapy* 12:87-99 (1987).

32. Johnson FN. 74.The future. From: Johnson, FN (Ed), Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 267-268 (1987).
33. Johnson GFS, Hunt GE. Pharmacokinetics of lithium preparations in patients. Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat 8:63-70 (1984).
34. Jorgensen F, Larsen S, Spanager B, Clausen E, Tango N, Brinch E, Brun C. Kidney function and quantitative histological changes in patients on long-term lithium therapy. Acta Psychiatr. Scand. 70:455-462 (1984).
35. Lauritsen BJ, Mellerup ET, Plenge P, Rasmussen S, Vestergaard P, Schou M. Serum lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. Acta Psychiat. Scand. 64:314-319 (1981).
36. Mason RW, McQueen EG, Keary PJ, James NMcl. Pharmacokinetics of lithium: elimination half-time, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. Clinical Pharmacokinetics 3:241-246 (1978).
37. Mellerup ET, Dam H, Wildschiodtz G, Rafaelsen OJ. Lithium effects - Relation to lithium dose and to plasma peak levels. Acta Psychiat. Scand. 60:177-184 (1979).
38. Messiha FS. Lithium and the neonate: developmental and metabolic aspects. Alcohol 3(2):107-112 (1986).
39. Muir A, Davidson R, Silverstone T, Dawnay A, Forsling ML. Two regimens of lithium prophylaxis and renal function. Acta Psychiatr. Scand. 80:579-583 (1989).
40. Perry PJ, Dunner FJ, Hahn RL, Tsuang MT, Berg MJ. Lithium kinetics in single daily dosing. Acta Psychiat. Scand. 64:281-294 (1981).

41. Plenge P, Mellerup T. Lithium and the kidney: Is one daily dose better than two? *Compr. Psychiatry* 336-342 (1986).
42. Plenge P, Mellerup ET, Norgaard T. Functional and structural rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treatment. *Acta Psychiat. Scand.* 63:303-313 (1981).
43. Plenge P, Mellerup ET, Bolwig TG, Brun C, Hetmar O, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelson OJ. Lithium treatment: Does the kidney prefer one daily dose instead of two? *Acta Psychiat. Scand.* 66:121-128 (1982).
44. Samiy AH, Rosnick PB. Early identification of renal problems in patients receiving chronic lithium treatment. *Am. J. Psychiatry* 144:5:670-672 (1987).
45. Schou M, Baastrup P, Grof P, Weis R, and Angst J. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Brit. J. Psychiat.* (in press).
46. Schou M. Effects of long-term lithium treatment on kidney function: an overview. *J. Psychiat. Res.* 22:4:287-296 (1988).
47. Schou M, Amdisen A, Thomsen K, Vestergaard P, Hetmar O, Mellerup ET, Plenge P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment regimen and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology* 77:387-390 (1982).
48. Thomsen K. 19.Excretion. From: Johnson, FN (Ed), *Depression & Mania: Modern Lithium Therapy*. IRL Press: Oxford, Washington, DC 75-78 (1987).
49. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment. A review. *Acta Psychiat. Scand.* 67:1-33 (1983).
50. Vestergaard P, Amdisen A, Hansen HE, Schou M. Lithium treatment and kidney function. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiat. Scand.* 60:504-520 (1979).

51. Walker RG, Kincaid-Smith P. 57. Kidneys and the fluid regulatory system. From: Johnson, FN (Ed). Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 206-213 (1987).
52. Walker RG, Dowling JP, Alcorn D, Ryan GB, Kincaid-Smith P. Renal pathology associated with lithium therapy. Pathology 15:403-411 (1983).

Newsletters:

53. Once-a-day lithium. Massachusetts General Hospital Newsletter 24 (1988).
54. Once daily lithium: Who is not a candidate? International Drug Therapy Newsletter 20:6 (1985).
55. Lithium/Kidney update. Massachusetts General Hospital Newsletter, 11:1-2 (1988).
56. Lithium and the kidney - new and newer wrinkles. Currents in Affective Illness 6(6):17-18 (1987).

Autre:

57. Monographie du produit CARBOLITH[®] (Capsules de carbonate de lithium), Valeant Canada Limitée. Date de préparation: 10 Septembre 2013, Numéro de contrôle: 166365.