

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

PrCARBOLITH^{MD}
Gélules de carbonate de lithium
Gélules, 150 mg, 300 mg et 600 mg, orale
USP
Antimaniaque

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Quebec
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:
12 octobre 2004

Date de révision :
22 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275931

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (EMESS)	11/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13

8.1	Aperçu des effets indésirables	13
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.4	Interactions médicament- médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamique.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		22
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CARBOLITH (carbonate de lithium) est indiqué dans

- le traitement des accès de manie chez des patients atteints de psychose maniaco-dépressive.

Le traitement d'entretien s'est avéré utile pour prévenir ou réduire la fréquence des rechutes ultérieures chez les patients maniaco-dépressifs bipolaires (ayant des antécédents de manie).

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans): Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Les données issues des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences de sécurité ou d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

CARBOLITH est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- souffrant d'une maladie rénale ou cardiovasculaire importante ;
- avec un affaiblissement sévère ;
- avec une déshydratation sévère ;
- avec une déplétion en sodium ;
- recevant des diurétiques ;
- souffrant des lésions cérébrales ;
- avec des affections nécessitant un faible apport en sodium.

Si l'indication psychiatrique met la vie en danger et si le patient ne réagit pas aux autres mesures, le traitement par CARBOLITH peut être entrepris avec une extrême prudence, y compris le dosage quotidien du lithium sérique et l'ajustement des doses habituellement faibles tolérées par ces personnes. Dans de tels cas, l'hospitalisation est nécessaire.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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 (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les symptômes typiques de la manie, en tant que trouble affectif, comprennent la pression de la parole, l'hyperactivité motrice, la réduction du besoin de sommeil, la fuite des idées, la grandiosité ou le manque de jugement, l'agressivité et, éventuellement, l'hostilité. Lorsqu'il est administré à un patient souffrant d'un épisode maniaque, CARBOLITH peut entraîner une normalisation des symptômes en l'espace de 1 à 3 semaines.

Choix des patients et démarche du CARBOLITH

Les résultats du CARBOLITH 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 lithium chez les patients présentant un trouble affectif primaire sont :

- bonne qualité de la rémission et fonction adéquate et aucun symptôme important durant les périodes de rémission entre les poussées de maladie;
- faible fréquence des poussées de maladie, habituellement une ou deux poussées (mais pas plus de trois ou quatre) par 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 lithium devraient comprendre au moins un examen physique et l'examen des antécédents médicaux en se concentrant sur le SNC, l'appareil urinaire, cardio-vasculaire, 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
- Thyrotropine.

Le traitement à long terme doit également comprendre :

- clairance de la créatinine,
- 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 CARBOLITH devrait comprendre, à chaque visite

- état mental,
- examen physique,
- poids,
- lithium sérique aux 12 heures,
- vérification des effets indésirables associés au lithium et adhésion du patient au traitement.

Elle devrait également comprendre :

- la créatinine sérique tous les deux mois,
- l'hormone thyroïdienne plasmatique et la thyrotropine tous les 6 à 12 mois, surtout chez les patientes,
- 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 indésirables 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 lithothérapie recommandent le 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 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 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 lithium éprouvé par le patient;
- la réaction au traitement.

L'évaluation de la réaction au traitement est fondée strictement sur des preuves concrètes de prévention des récives durant une période d'essai raisonnable, mais peut être faite en

considérant les prédictors 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 CARBOLITH.

Administration quotidienne unique (1 f.p.j.)

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

Les doses quotidiennes totales de CARBOLITH nécessaires pour atteindre des concentrations thérapeutiques étaient plus faibles avec un schéma posologique de 1 f.p.j. qu'avec des doses fractionnées.

De plus, l'administration d'une dose unique de CARBOLITH 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 CARBOLITH une fois par jour présentaient beaucoup moins de glomérules sclérosés, de tubules atrophiés et de fibrose interstitielle que ceux traités par un régime multidose.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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 trois prises. Étant donné la grande variabilité de l'excrétion rénale du lithium d'une personne à l'autre, on suggère que le lithium soit instauré à raison de 600 à 900 mg/jour, pour atteindre graduellement une concentration de 1 200 à 1 800 mg en trois 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.

Enfants (< 12 ans): Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique ([voir 7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (> 65 ans): On doit faire preuve de prudence dans l'emploi du CARBOLITH 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 1,0 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 1,0 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) une fois par jour, fractionnée en trois 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 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

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 f.p.j.).

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 que 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 deux 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.

Personnes âgées (> 65 ans): 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.

REMARQUE : 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.

4.4 Administration

D'autres médicaments ne doivent pas être pris en même temps que le CARBOLITH sans l'avis d'un professionnel de la santé. CARBOLITH doit être pris avec de la nourriture et avalé en entier, sans être cassé ou mâché. Il est important de consommer suffisamment de liquide et d'avoir un apport en sodium équilibré.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme prévu. Une double dose ne doit pas être prise.

5 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 et disparaissent habituellement lorsqu'on diminue la dose du médicament (*voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)*). Précurseurs d'une intoxication par le CARBOLITH, 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.

Traitement d'une surdose

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 hydroélectrolytique 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 avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules 150 mg, 300 mg et 600 mg	Dioxyde de titane, FD&C bleu, FD&C rouge, FD&C jaune, gélatine, lactose et talc

- CARBOLITH 150 mg : gélule orange et blanche portant la mention « ICN C11 ». Une gélule renferme environ 4,0 mMol de lithium.
- CARBOLITH 300 mg : gélule de couleur chair portant la mention « ICN C12 ». Une gélule renferme environ 8,1 mMol de lithium.

- CARBOLITH 600 mg : gélule opaque de couleur bleu vert portant la mention « ICN C13 ». Une gélule renferme environ 16,0 mMol de lithium.

CARBOLITH est offert en flacon de 100 gélules de 150 mg, de 300 mg et de 600 mg ainsi qu'en flacon de 1 000 gélules de 300 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

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.

Pour maximiser les bénéfices, minimiser les risques et réduire autant que possible les effets indésirables du traitement au lithium, il est essentiel d'informer correctement les patients et leurs proches sur le schéma thérapeutique et les procédures de contrôle requises pendant le traitement, ainsi que d'expliquer les bénéfices attendus et les effets indésirables immédiats et à long terme les plus fréquemment observés. Dans la plupart des cas, des documents écrits appropriés doivent être fournis pour compléter les informations orales.

Les patients externes et leur famille doivent être avertis que le patient doit interrompre le traitement et contacter le professionnel de la santé en cas d'apparition de signes cliniques de toxicité du lithium tels que diarrhée, vomissements, tremblements, ataxie légère, somnolence ou faiblesse musculaire.

La tolérance au CARBOLITH est plus grande durant un accès aigu de manie et diminue lorsque les symptômes disparaissent.

Cardiovasculaire

Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe d'arythmie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Étant donné que le CARBOLITH 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).

Dépendance/tolérance

Après la disparition de l'épisode maniaque aigu, habituellement en l'espace d'une semaine, il faut réduire rapidement la dose de CARBOLITH, car il existe des preuves d'une diminution de la tolérance au lithium à ce moment-là (voir [4.2 Dose recommandée et modification](#)).

[posologique](#)).

Endocrinien/métabolisme

Hypothyroïdisme : Des troubles thyroïdiens sous-jacents qui ont existé antérieurement ne constituent pas nécessairement une contre-indication au CARBOLITH; 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 CARBOLITH ou le traitement d'entretien, un traitement thyroïdien supplémentaire peut être instauré.

Anomalies des parathyroïdiennes : Une revue et une méta-analyse systématiques indiquent qu'environ 10 % des patients recevant du CARBOLITH 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.

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

Maladies infectieuses

Outre la transpiration et la diarrhée, une infection concomitante à des températures élevées peut nécessiter une réduction temporaire ou l'arrêt des médicaments.

Neurologique

Une encéphalopathie ressemblant au syndrome neuroleptique malin (caractérisée par de la faiblesse, de la léthargie, de la fièvre, des tremblements et de la confusion, des symptômes extrapyramidaux, une leucocytose, une élévation des enzymes sériques, de l'azote uréique sanguin et du FBS) suivie de lésions cérébrales irréversibles s'est produite chez quelques patients traités par CARBOLITH et l'halopéridol. La relation de cause à effet entre ces événements et l'administration concomitante de CARBOLITH et d'halopéridol n'a pas été clairement établie ; toutefois, les patients recevant un tel traitement combiné doivent être surveillés de près pour déceler les premiers signes de toxicité neurologique comme la rigidité et/ou l'hyperpyrexie, et le traitement doit être interrompu rapidement si de tels signes apparaissent (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Peau

Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (EMESS) : Des cas d'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (EMESS), y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'utilisation de CARBOLITH. Si ce syndrome est détecté, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Rénal

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 CARBOLITH 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 indésirables 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 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 le traitement de 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.

CARBOLITH 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#).

- **Fertilité**

Le lithium diminue la fertilité des rats mâles et est spermicide in vitro pour les spermatozoïdes humains et animaux, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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, le lithium 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 professionnel de la santé les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Le lithium est excrété dans le lait humain. L'allaitement ne doit pas être entrepris durant un traitement au CARBOLITH sauf dans des circonstances rares et inhabituelles où dans l'opinion du professionnel de la santé les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

On doit faire preuve de prudence dans l'emploi du CARBOLITH 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 1,0 mEq ou mMol/L (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Manie aiguë](#)).

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 (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Traitement d'entretien](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables peuvent être éprouvés même si les concentrations sériques de lithium se maintiennent sous 1 mEq/L. Les effets indésirables 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 indésirables 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 lithium.

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 effets indésirables 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 :

Anomalies thyroïdiennes : goitre euthyroïdien ou hypothyroïdie (comprenant myxoédème) 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, cinq à 15 % des patients suivant un traitement de longue durée au lithium présentent des signes cliniques ou des concentrations sériques hormonales altérées. On a signalé de rares cas d'hyperthyroïdie.

Cardio-vasculaires : arythmie cardiaque, hypotension, collapsus cardio-vasculaire périphérique.

- Changements observés à l'ÉCG : aplatissement, isoélectricité ou inversion réversible des ondes T.
- Changements observés à l'ÉEG : ralentissement et élargissement diffus du spectre de fréquence, potentialisation et désorganisation du rythme de fond.

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

- Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (EMESS) : éruption cutanée, anomalies hématologiques (éosinophilie, lymphocytose atypique), lymphadénopathie et atteinte des organes internes (foie, rein, poumon).

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

Effets sur le système nerveux central : accès de voile noir, crises de forme épileptique, dysarthrie, étourdissements, vertige, incontinence urinaire et fécale, somnolence, retard psychomoteur, agitation, confusion, stupeur et coma.

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

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

Neuromusculaires : tremblements, ataxie, hyperexcitabilité musculaire (fasciculation et secousses), symptômes extra-pyramidaux (e.g. mouvements cloniques des membres, mouvement choréo-athétosique, dystonie, parkinsonisme, etc.) et hyperactivité des réflexes tendineux.

Réactions diverses fréquentes non associées à la posologie comprennent : 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 CARBOLITH. 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 CARBOLITH porte sur la fonction rénale, la glande thyroïde, la glande parathyroïde, les os et la peau.

Système nerveux autonome : vue brouillée, xérostomie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament- médicament

Tableau 2: Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	T	La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de lithium et de diurétiques ou d'inhibiteurs de l'ECA, car la perte de sodium peut réduire la clairance rénale du lithium et augmenter les taux sériques de lithium avec un risque de toxicité du lithium.	Lorsque de telles associations sont utilisées, il peut être nécessaire de diminuer la dose de lithium, et une surveillance plus fréquente des taux plasmatiques de lithium est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Halopéridol	T	Il a été proposé que l'halopéridol et le lithium puissent avoir un effet inhibiteur combiné sur l'adénylate cyclase striatale.	En cas d'utilisation concomitante d'halopéridol et de lithium, une attention particulière doit être accordée à la dose des deux agents ainsi qu'à la détection précoce de la neurotoxicité, en particulier en présence d'un ou de plusieurs facteurs prédisposants tels que des doses importantes d'un ou des deux médicaments, la présence d'une manie aiguë, l'absence d'arrêt des médicaments en cas d'effets indésirables, des lésions cérébrales préexistantes, des antécédents de symptômes extrapyramidaux avec un traitement neuroleptique seul, l'utilisation concomitante de médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques et la présence d'autres troubles physiologiques tels que l'infection, la fièvre ou la déshydratation (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).
Phénothiazines	C	On a décrit des interactions pharmacocinétiques et une toxicité clinique liées à l'utilisation combinée de ces agents. On a signalé des réductions des concentrations plasmatiques de chlorpromazine induites par le lithium, des augmentations de l'absorption du CARBOLITH par les globules rouges induites par la phénothiazine et des augmentations de l'excrétion rénale du lithium induites par la chlorpromazine. Sur le plan clinique, des cas occasionnels de neurotoxicité ont été signalés et peuvent être plus susceptibles de se produire avec la thioridazine qu'avec d'autres phénothiazines, lorsqu'elles sont associées au CARBOLITH.	Les professionnels de la santé doivent être attentifs à toute modification de la réponse à l'un ou l'autre de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en association, ainsi qu'à l'arrêt de l'un ou l'autre de ces médicaments.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	C	Il a été rapporté que les AINS augmentent de manière significative les taux plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Dans certains cas, ces interactions ont entraîné une toxicité du lithium.	Chez un patient stabilisé sous lithium et AINS, l'arrêt des AINS peut entraîner des concentrations sériques de lithium inadéquates. Lorsque de telles associations sont utilisées, il est recommandé de contrôler plus fréquemment les concentrations plasmatiques de lithium.
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (y compris la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline)	C et EC	Le lithium peut renforcer les effets sérotoninergiques des médicaments ISRS. L'administration concomitante de lithium et de médicaments ISRS peut entraîner une incidence plus élevée d'effets secondaires associés à la sérotonine (syndrome sérotoninergique) et de toxicité du lithium.	L'utilisation combinée de lithium et de médicaments ISRS doit être effectuée avec prudence. Les taux de lithium doivent être surveillés en cas d'administration concomitante de ces médicaments, afin d'ajuster la dose de lithium si nécessaire. Surveiller les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique chez les patients, en particulier lors de l'instauration du traitement par le lithium. En cas de syndrome sérotoninergique, envisager l'arrêt du lithium et/ou des médicaments sérotoninergiques concomitants.
Carbamazépine	C	L'utilisation concomitante de CARBOLITH et de carbamazépine peut entraîner un risque accru de toxicité pour le SNC.	Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe de toxicité du lithium lorsque la carbamazépine est administrée en même temps. Il n'est pas encore établi si les concentrations plasmatiques de lithium sont utiles pour surveiller cette interaction puisque la carbamazépine pourrait augmenter l'effet du lithium sans augmenter les concentrations plasmatiques de lithium.
Agents bloquants neuromusculaires	T	L'action des agents bloquants neuromusculaires peut être prolongée chez les patients recevant CARBOLITH. Il convient donc d'être prudent lorsque l'association est nécessaire. L'omission temporaire de quelques doses de CARBOLITH peut réduire les risques de cette interaction.	Les patients doivent être surveillés en cas de paralysie prolongée.

Bronchodilatateurs	T	L'administration de théophylline et d'aminophylline à des patients sous traitement au lithium peut nécessiter une augmentation des doses de lithium pour maintenir l'effet psychotrope.	Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de lithium.
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	T	L'ajout de vérapamil ou de diltiazem à des patients stabilisés par un traitement au lithium peut entraîner une neurotoxicité. Les effets des BCC peuvent s'ajouter à ceux du lithium sur la sécrétion de transmetteurs dans le système nerveux.	L'utilisation des BCC dans le traitement de patients souffrant de troubles bipolaires et recevant du lithium doit être commencée avec précaution, en surveillant les effets neurotoxiques. La marge thérapeutique du lithium peut devoir être abaissée en cas d'administration simultanée des BCC.
Antidépresseurs tricycliques	T	Le lithium et les antidépresseurs tricycliques abaissent tous deux le seuil des crises. Un effet additif est possible.	
Iodure de potassium	T	Les effets hypothyroïdiens et goitrigènes du carbonate de lithium et de l'iodure de potassium (et éventuellement d'autres iodures) peuvent s'additionner si les deux médicaments sont utilisés simultanément.	Surveiller les patients pour détecter les signes ou les symptômes d'hypothyroïdie et de goitre.
Bicarbonate de sodium	T	L'utilisation concomitante peut réduire les concentrations sériques de lithium en augmentant l'excrétion urinaire de lithium.	Les patients qui suivent un traitement associant le bicarbonate de sodium et le lithium doivent être surveillés pour déceler une diminution des effets du lithium. Les taux sanguins de lithium peuvent être utiles pour évaluer cette interaction.
Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2)	C	L'utilisation concomitante de CARBOLITH et d'un inhibiteur du cotransporteur 2 du sodium et du glucose (SGLT2) peut réduire les concentrations sériques de lithium. Il faut surveiller la concentration de lithium sérique plus fréquemment pendant l'instauration du traitement par un inhibiteur du SGLT2 et les modifications de la posologie.	Il faut surveiller la concentration de lithium sérique plus fréquemment pendant l'instauration du traitement par un inhibiteur du SGLT2 et les modifications de la posologie.

Autres	C	Des cas isolés de toxicité du lithium ont été rapportés comme étant induits par l'administration concomitante de mazindol, de méthyldopa, de tétracyclines et de phénytoïne.	Surveiller étroitement les patients pour déceler les effets indésirables de la méthyldopa, des tétracyclines et de la phénytoïne.
--------	---	--	---

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les patients qui suivent un régime pauvre en sel et qui reçoivent du lithium sont susceptibles de développer des symptômes de toxicité du lithium. En revanche, une augmentation de l'apport en sodium a été associée à une réduction de la réponse thérapeutique au lithium. Des apports extrêmement importants ou faibles de chlorure de sodium doivent être évités chez les patients recevant du lithium (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)*).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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 intra neuronal des catécholamines; cependant, le mécanisme biochimique du lithium chez les personnes maniaques n'est pas encore déterminé.

10.2 Pharmacodynamique

Le lithium se révèle inactif dans la plupart des épreuves psychopharmacologiques de dépistage, mais il provoque une potentialisation de l'hyperactivité due à l'amphétamine chez les animaux. Il ne semble apporter aucune protection contre l'action des médicaments stimulants et convulsivants et n'entraînent qu'une légère potentialisation des déprimeurs du système nerveux central.

Le lithium peut remplacer le sodium dans le liquide extracellulaire et pendant le processus de dépolarisation, il connaît un afflux intracellulaire extrêmement rapide. Toutefois, il n'est pas enlevé efficacement par la pompe à sodium, prévenant ainsi la réentrée du potassium dans les cellules. Il en résulte qu'il entrave la distribution électrolytique à travers la membrane neuronale conduisant à une baisse du potentiel de la membrane et à des changements dans la conduction et dans l'excitabilité des neurones. Chez l'Homme, le lithium altère l'excitabilité du système nerveux central telle que mesurée par les potentiels évoqués du cortex.

Des études portant sur l'équilibre hydroélectrolytique indiquent que le lithium peut provoquer une diurèse passagère comprenant une augmentation de l'excrétion de sodium et de potassium. Une période d'équilibre ou de légère rétention suit, mais une polyurie persistante peut se manifester chez certains patients.

Des observations indiquent que les doses thérapeutiques de lithium abaissent la quantité de sodium échangeable en 24 heures. Des études longitudinales du métabolisme ont mis en évidence une rétention cumulative de lithium chez certains patients sans qu'il n'y ait eu de hausse exagérée des concentrations plasmatiques de lithium, ce qui fait penser à la possibilité d'une rétention intracellulaire de lithium. Des données allant dans le sens d'une action du

lithium sur le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium, existent.

Des arguments expérimentaux indiquent que le lithium pourrait occasionner une déviation du métabolisme de la norépinéphrine de la O-méthylation à la désamination intra neuronale, révélée par une baisse de la normétanéphrine et par une hausse des catéchols désaminés observées au cours d'études chez l'animal. Ces résultats laissent croire que le lithium a le pouvoir de diminuer les concentrations de norépinéphrine disponibles aux récepteurs adrénergiques centraux. Il semblerait par ailleurs que cette action ne soit pas seulement réservée au lithium. Également, le lithium peut modifier le métabolisme d'autres monoamines comme la sérotonine.

Les changements dans l'électrocardiogramme observés avec l'emploi de lithium ont été signalés à la fois chez l'animal et chez l'Homme.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les ions de lithium sont rapidement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques de lithium atteignent leur sommet deux à quatre heures après l'administration du médicament.

Distribution

La distribution du lithium dans l'organisme se rapproche de celle de la quantité totale d'eau, mais il traverse lentement la barrière hémato-encéphalique 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.

Métabolisme

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.

Élimination

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 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

- Entreposer loin de la chaleur, de la lumière directe et à une température entre 15 et 30°C.
- Ne pas entreposer dans un endroit humide (salle de bain).
- Conserver dans un contenant bien fermé.
- Garder hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

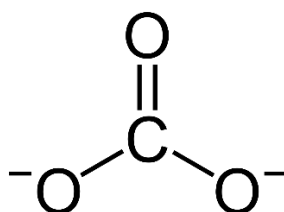
Substance pharmaceutique

Nom propre : Carbonate de lithium

Nom chimique : Carbonate de lithium

Formule moléculaire et masse moléculaire : Li_2CO_3 73.89 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le carbonate de lithium se présente sous la forme d'une poudre blanche, inodore, amorphe ou microcristalline

Un (1) gramme de carbonate de lithium correspond à 27 mMol de lithium. Le lithium est un cation monovalent appartenant au groupe de métaux alcalis tout comme le sodium, le potassium et d'autres éléments avec lesquels il partage certaines de ses propriétés.

Le lithium est extrêmement réactif. Il existe à l'état de traces dans les tissus animaux, mais son rôle physiologique n'est pas connu.

Solubilité : Un (1) gramme de carbonate de lithium est soluble dans 78 mL d'eau froide et 140 mL d'eau bouillante et très peu soluble dans l'alcool. Il se dissout, avec effervescence, dans des acides minéraux dilués. Sa solution saturée devient alcaline durant le test au papier tournesol.

Point de fusion : 618 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur la base desquels l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë (souris et rats) : La dose efficace moyenne du carbonate de lithium administrée chez le rat par voie orale est de 635 mg/kg et de 650 mg/kg, chez la souris.

Toxicité subaiguë : Des études de toxicité subaiguë révèlent que le lithium s'accumule plus rapidement et que la mort survient plus tôt chez les rats et les chiens traités par un régime hyposodé. Des chiens auxquels on a administré 20 mg/kg/jour de chlorure de lithium n'ont montré aucun signe de toxicité lorsque l'apport de sodium de leur régime alimentaire était normal, mais sont morts en deux à quatre semaines dès qu'on les a nourris par un régime hyposodé. Des résultats semblables ont été obtenus chez le rat. Les signes de toxicité ont pris la forme de tremblements, de léthargie, de salivation, de vomissement, de diurèse, de diarrhée sanguinolente, d'anorexie, d'émaciation et de coma. Des changements à l'électrocardiogramme semblables à ceux provoqués par une intoxication au potassium ont été observés. Les animaux protégés par un apport de sodium élevé ont fait de la polyurie uniquement. Le lithium sérique s'est élevé graduellement chez les animaux ayant donné des signes de toxicité, tandis que les concentrations sériques de potassium sont demeurées à peu près constantes. Dans les derniers stades, les concentrations sériques de lithium ont grimpé en flèche, résultant d'une détérioration rénale irréversible et aux stades finaux, une hyperkaliémie et une azotémie ont été enregistrées.

Les principaux effets toxiques du lithium se font sentir dans le rein, en particulier sous forme de lésions dans les tubes contournés distaux chez le chien et dans les tubes contournés proximaux chez le rat. Les effets toxiques primaires chez l'Homme semblent s'exercer au niveau du système nerveux central.

Toxicité à long terme : Les études chez l'animal n'ont pas encore éprouvé la toxicité de longue durée du lithium.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les sels de lithium ont exercé une influence sur le développement des embryons d'oursins, de mollusques, d'amphibiens et de poulets.

Des effets néfastes sur la reproduction ont aussi été signalés chez quelques espèces de mammifères. Des études sur le lithium ont permis de mettre en évidence des effets indésirables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorptions, la viabilité de l'embryon et le poids des petits en sevrage chez le rat, sur le nombre de sites d'implantation chez le lapin, et sur le poids des petits à la naissance chez le singe. Des fentes palatines sont

survenues chez les petits des souris et des rats traités, et chez ces derniers elle s'accompagnait de défauts oculaires et auriculaires, lorsque les doses entraînaient des concentrations sanguines de lithium semblables à celles obtenues par des doses thérapeutiques chez l'Homme.

Le lithium réduit la fertilité des rats mâles et est spermicide in vitro pour les spermatozoïdes humains et animaux.

Des études rétrospectives ont révélé des malformations congénitales chez 6 % des enfants nés de mères traitées au carbonate de lithium pendant les trois premiers mois de leur grossesse. Ce pourcentage n'a pas été jugé plus considérable que celui observé dans la population en général.

Les enfants nés de mères ayant pris du lithium pendant la grossesse présentaient un indice d'anomalies cardio-vasculaires plus élevé que prévu (6 %).

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

PrCARBOLITH^{MD}

Gélules de lithium de carbonate

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

Mises en garde et précautions importantes

CARBOLITH est un médicament pour lequel de faibles augmentations de la dose ou de la concentration sanguine peuvent conduire à une toxicité du lithium. Ce phénomène est également connu sous le nom de surdosage en lithium. Cela signifie que des effets secondaires toxiques peuvent survenir à des doses proches de la dose prescrite. Votre professionnel de santé devra surveiller vos taux sanguins de lithium afin de déterminer la dose la plus adaptée à votre cas.

Cessez de prendre CARBOLITH et demandez immédiatement de l'aide médicale si vous pensez avoir pris trop de CARBOLITH ou si vous présentez les symptômes suivants de toxicité du lithium :

- manque de contrôle musculaire;
- diarrhée;
- vomissement;
- tremblement;
- faiblesse musculaire;
- manque d'énergie ou somnolence.

Il peut être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous prenez CARBOLITH. Demandez-lui de

- de lire cette notice ; et
- de vous dire s'ils remarquent des signes de toxicité du lithium pendant que vous prenez CARBOLITH.

Pour quoi CARBOLITH est-il utilisé?

CARBOLITH est utilisé pour traiter les épisodes maniaques chez les adultes souffrant de troubles maniaco-dépressifs (troubles bipolaires).

CARBOLITH est également utilisé comme traitement à long terme chez les adultes souffrant de troubles bipolaires (avec de forts antécédents de manie) afin de prévenir ou de réduire les épisodes maniaques et dépressifs ultérieurs.

Comment CARBOLITH agit-il?

CARBOLITH appartient à un groupe de médicaments appelés agents antimaniaques. CARBOLITH modifie le transport du sodium dans les nerfs et les cellules musculaires. Le mode d'action exact de CARBOLITH n'est pas connu. Cependant, il semble traiter les épisodes maniaques et prévenir les symptômes de la manie et de la dépression chez les personnes souffrant de troubles maniaco-dépressifs.

Quels sont les ingrédients dans CARBOLITH?

Ingrédient médicamenteux : Carbonate de lithium

Ingrédients non médicamenteux : Dioxyde de titane, FD&C bleu, FD&C rouge, FD&C jaune, gélatine, lactose et talc.

CARBOLITH est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Gélules; 150 mg, 300 mg and 600 mg

Ne prenez pas CARBOLITH si :

- vous êtes allergique au carbonate de lithium ou à l'un des autres ingrédients de CARBOLITH.
- vous souffrez d'une maladie qui entraîne une faiblesse ou une fragilité grave.
- vous êtes gravement déshydraté.
- vous souffrez d'une maladie rénale grave.
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave.
- vous avez un faible taux de sodium dans le sang ou une maladie qui vous oblige à suivre un régime pauvre en sodium.
- vous prenez des diurétiques, également connus sous le nom de "pilules d'eau" (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et d'autres problèmes cardiaques).
- vous souffrez ou avez souffert de lésions cérébrales.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir CARBOLITH, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- souffrez ou avez souffert de problèmes cardiaques.
- souffrez ou avez souffert de problèmes rénaux ou une diminution de la fonction rénale.
- souffrez ou avez souffert d'une maladie de la thyroïde.
- êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être.
- allaitez ou essayez d'allaiter.
- avez 65 ans ou plus.
- prenez de l'halopéridol ou d'autres médicaments antipsychotiques (utilisés pour traiter des troubles mentaux et émotionnels graves, y compris la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques).

Autres avertissements à connaître :

Conduite et utilisation de machines : Avant de conduire ou d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez au CARBOLITH.

CARBOLITH peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Hypercalcémie** (taux élevé de calcium dans le sang) : La prise de CARBOLITH pendant une longue période peut entraîner des taux élevés de calcium dans le sang. Ce phénomène peut également s'accompagner d'un trouble hormonal connu sous le nom d'hyperparathyroïdie. Il s'agit d'une affection dans laquelle les glandes parathyroïdes, situées derrière la thyroïde, produisent trop d'hormone parathyroïdienne dans le sang. Cela peut entraîner d'autres problèmes médicaux.
- **Syndrome encéphalopathique** (trouble neurologique rare) : De rares cas de syndrome encéphalopathique ont été rapportés chez des patients prenant du lithium avec de l'halopéridol, un médicament antipsychotique. Ce syndrome peut entraîner des lésions cérébrales permanentes. Votre professionnel de la santé vous surveillera étroitement si vous prenez du lithium avec un médicament antipsychotique.
- **Problèmes rénaux** : CARBOLITH peut provoquer des mictions fréquentes et d'autres problèmes rénaux qui peuvent affecter le fonctionnement des reins. Cela peut se produire chez les patients qui prennent CARBOLITH pendant une longue période.
- **Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome systémique (EMESS)** : Des réactions cutanées graves, pouvant être fatales, peuvent survenir chez les personnes prenant CARBOLITH. Ces réactions comprennent la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ((EMESS). Obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez une éruption cutanée à n'importe quel moment pendant que vous prenez CARBOLITH.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : Si vous prenez CARBOLITH pendant la grossesse, votre bébé risque d'avoir des problèmes de santé, tels que des problèmes cardiaques, des problèmes rénaux et de l'hypoglycémie. CARBOLITH ne doit pas être pris pendant la grossesse ou par des personnes qui pourraient devenir enceintes, sauf si

- il n'existe pas d'autre traitement approprié et
- votre professionnel de la santé a déterminé que les avantages attendus l'emportent sur les risques possibles pour votre bébé.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant que vous prenez CARBOLITH. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous et décidera si vous devez continuer à prendre CARBOLITH.

Allaitement : CARBOLITH peut passer dans le lait maternel. CARBOLITH ne doit pas être pris pendant l'allaitement à moins que votre professionnel de la santé n'ait déterminé que les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour votre bébé.

Régime alimentaire et hydratation : Pendant le traitement par CARBOLITH :

- ne modifiez pas soudainement votre consommation de sel (sodium). Discutez avec votre professionnel de la santé avant de modifier votre consommation de sel.
- buvez beaucoup de liquides, surtout pendant les périodes d'exercice prolongé ou intense.

Cela permet à votre corps de se débarrasser correctement du lithium présent dans votre sang. Les régimes pauvres en sodium et la déshydratation peuvent affecter le niveau de lithium dans votre sang, vous exposant à un risque de toxicité du lithium. Si vous avez souffert de vomissements excessifs, de transpiration ou de diarrhée, ou d'une infection accompagnée de fièvre, il se peut que vous ayez besoin de plus de sel et de liquides. Dans ce cas, parlez-en à votre professionnel de santé.

Examens et tests : Votre professionnel de santé peut effectuer des examens et des tests avant que vous ne commenciez à prendre CARBOLITH et pendant votre traitement. Ces examens peuvent inclure

- des analyses de sang pour surveiller :
 - la quantité de lithium dans votre sang
 - la santé de vos reins, de votre thyroïde et de vos glandes parathyroïdes
 - la quantité d'électrolytes (sodium et calcium) dans votre sang
- des analyses d'urine pour surveiller
 - votre niveau d'hydratation
 - la santé de vos reins
- des tests d'électrocardiogramme (ECG) pour surveiller la santé de votre cœur.
- des contrôles du poids corporel pour surveiller toute prise de poids.
- des examens de l'état mental pour surveiller votre santé mentale
- un examen physique.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CARBOLITH :

- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiaques, tels que :
 - les diurétiques, également connus sous le nom de pilules d'eau
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - les inhibiteurs des canaux calciques tels que le vérapamil et le diltiazem
 - méthyldopa
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux et émotionnels graves, y compris la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Il s'agit notamment de
 - l'halopéridol
 - les phénothiazines telles que la chlorpromazine

- les médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine et sertraline) et les antidépresseurs tricycliques
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation
- des médicaments appelés bronchodilatateurs, qui facilitent la respiration, tels que la théophylline et l'aminophylline
- l'iodure de potassium, utilisé pour traiter une thyroïde hyperactive et pour protéger la glande thyroïde des effets des radiations
- les amphétamines, un médicament stimulant utilisé pour traiter le TDAH
- le bicarbonate de sodium, utilisé pour réduire l'acidité de l'estomac et traiter les brûlures d'estomac
- le mazindol, utilisé pour couper l'appétit
- les régimes pauvres en sodium
- les tétracyclines, utilisées pour gérer et traiter les infections bactériennes
- inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2, utilisé pour abaisser le taux de sucre dans le sang
- les agents bloquants neuromusculaires, utilisés pour détendre les muscles en vue d'une anesthésie
- les régimes riches et pauvres en chlorure de sodium (sel)

Comment CARBOLITH est administré:

- Prenez CARBOLITH exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit.
- N'arrêtez pas de prendre votre dose ou ne modifiez pas votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé. Ne prenez jamais plus que ce qui vous a été indiqué. Cela pourrait vous nuire gravement ou même causer la mort.
- Prenez CARBOLITH avec de la nourriture. Avalez les gélules entières. Ne cassez pas les gélules et ne les mâchez pas.

Dose habituelle

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de CARBOLITH à prendre et la fréquence à laquelle vous devez le prendre. Votre dose dépendra de :
 - votre état de santé
 - votre âge
 - votre poids
 - si vous avez des problèmes rénaux
- Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vérifiera si CARBOLITH est efficace pour vous et s'il vous cause des effets secondaires indésirables. Il peut modifier la dose et la fréquence des prises de CARBOLITH en fonction de la quantité de lithium dans votre sang et de la façon dont vous réagissez à CARBOLITH.
- Après un épisode maniaque, habituellement dans la semaine qui suit, votre professionnel de la santé peut diminuer rapidement votre dose. Ceci afin d'éviter des effets secondaires indésirables.

Surdosage :

Les signes d'un surdosage (toxicité du lithium) peuvent être les suivants :

- diarrhée
- somnolence
- manque de coordination
- perte d'appétit
- faiblesse musculaire
- nausées ou vomissements
- troubles de l'élocution
- tremblements
- vision floue
- maladresse ou instabilité
- confusion
- convulsions (crises)
- vertiges
- augmentation de la quantité d'urine
- bourdonnements d'oreilles
- tremblements (graves)

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, sautez-la et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose manquée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CARBOLITH?

Il ne s'agit pas de tous les effets secondaires possibles lors de la prise de CARBOLITH. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- douleurs abdominales
- altération du goût
- diarrhée
- besoin d'uriner plus souvent que d'habitude
- sensation de soif ou de déshydratation
- perte d'appétit
- nausées
- sensation de tournoiement (vertige)
- fatigue ou somnolence
- tremblement des mains
- vomissements
- faiblesse musculaire

- somnolence ou étourdissement
- sécheresse de la bouche
- dessèchement et amincissement des cheveux ou perte de cheveux
- changements de poids
- maux de tête
- aggravation du psoriasis (une maladie de la peau)
- démangeaisons ou sécheresse de la peau
- gonflement des mains, des poignets, des chevilles ou des pieds
- sensation d'agitation
- sensation d'hébétéude ou d'étourdissement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Arythmie (rythmes cardiaques anormaux) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier.			√
Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (EMESS) : (réaction cutanée grave pouvant affecter un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée grave, peau qui pèle, gonflement du visage, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, urine moins abondante.			√
Glycosurie (présence de glucose dans les urines) : soif accrue, mictions fréquentes, faim excessive, perte de poids inexpliquée.			√
Hypotension (hypotension artérielle) : vertiges, évanouissements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).			
Hypercalcémie (augmentation du taux de calcium dans le sang) : fatigue, dépression, confusion mentale, nausées, vomissements, soif excessive, perte d'appétit, douleurs abdominales, mictions fréquentes, douleurs musculaires et articulaires, faiblesse musculaire.			√
Insuffisance rénale (problèmes rénaux graves) : confusion ; démangeaisons ou éruptions cutanées ; gonflement du visage et des mains ; gonflement des pieds ou des chevilles ; uriner moins ou pas du tout ; prise de poids.			√
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
INCONNU			
Syndrome encéphalopathique (trouble neurologique rare) : sensation de faiblesse, somnolence extrême, fièvre, tremblements, confusion, incapacité à rester assis, contractions musculaires involontaires ou mouvements du visage, tremblements ou raideur musculaire.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Toxicité du lithium (surdose de lithium) surdosage en lithium) : maux d'estomac, diarrhée, vomissements, sensation de soif, manque de coordination, de contrôle musculaire ou d'énergie, tremblements, faiblesse musculaire, somnolence, bourdonnements d'oreilles, vision floue, confusion, sensation de désorientation des oreilles, vision floue, confusion, désorientation, contractions musculaires, absence de réflexes, mouvements involontaires des yeux (d'un côté à l'autre, de haut en bas ou mouvements circulaires des yeux), crises d'épilepsie, coma, décès.</p>			√
<p>Problèmes thyroïdiens : hypertrophie de la glande thyroïde, changements de poids, fatigue, anxiété ou nervosité, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, sécheresse de la peau, constipation ou selles fréquentes et molles, essoufflement, visage bouffi, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières, sensation de chaleur et éventuellement sensation de cœur rapide, palpitant ou battant.</p>		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Entreposage :

- Conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière directe et à une température ambiante comprise entre 15° et 30°C.
- Ne pas conserver dans un endroit humide tel que la salle de bain.
- Conserver dans un récipient bien fermé.
- Tenir hors de portée et de vue des enfants.
- Ne pas jeter les médicaments dans l'évier, les toilettes ou les ordures ménagères.
- Demandez à votre professionnel de la santé comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin ou qui sont périmés.

Pour en savoir davantage au sujet de CARBOLITH :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Dernière révision : 22 novembre 2023