

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr**LITHMAX**^{MD}

Carbonate de lithium

Comprimés à libération prolongée

300 mg

Orale

Norme interne

Agent antimaniaque

AA PHARMA INC
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date d'approbation initiale :
31 MARS 2005
Date de révision :
01 avril 2025

Numéro de contrôle : 291317.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2025-04
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2025-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2025-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Tableau 1 : Posologie du lithium	2025-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive Potentiel des femmes et des hommes	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2025-04

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6

4.1	Considérations posologiques.....	6
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.4	Administration.....	10
4.5	Dose oubliée.....	10
5	SURDOSE.....	10
6	FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1	Populations particulières.....	14
7.1.1	Femmes enceintes	14
7.1.2	Femmes qui allaitent	14
7.1.3	Pédiatrie	14
7.1.4	Gériatrie.....	14
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	28
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	33

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LITHMAX (comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium) est indiqué pour :

- le traitement au lithium des épisodes maniaques de la maladie maniaco-dépressive.

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

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LITHMAX dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Pédiatrie](#).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées de l'expérience après la commercialisation laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

LITHMAX (comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- patients présentant des lésions cérébrales importantes,
- maladie rénale ou cardiovasculaire,
- affaiblissement ou déshydratation graves,
- déplétion en sodium,
- patients recevant des diurétiques,

Pour les contre-indications ci-dessus, le risque de toxicité du lithium est très élevé chez ces patients.

Chez ces patients présentant un risque élevé de toxicité du lithium, si l'indication psychiatrique met en jeu le pronostic vital et si un tel patient ne répond pas aux autres mesures, un traitement au lithium peut être entrepris, dans certains cas, avec une extrême prudence. Cela comprend une évaluation médicale approfondie et une consultation appropriée pour les patients à risque, des dosages quotidiens de lithium sérique et l'ajustement des doses aux niveaux tolérés par chaque patient. Dans de tels cas, l'hospitalisation est nécessaire.

LITHMAX (comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée) est également contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Toxicité du lithium

- La toxicité du lithium est étroitement liée aux taux sériques de lithium et peut survenir à des doses proches des niveaux thérapeutiques. Des moyens permettant de déterminer rapidement et précisément le taux sérique de lithium doivent être disponibles avant de commencer le traitement. Voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#).
- Les patients externes et leurs familles doivent être avertis que le patient doit interrompre le traitement par comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium et contacter le professionnel de la santé si des signes cliniques de toxicité du lithium tels que diarrhée, vomissements, tremblements, ataxie légère, somnolence ou faiblesse musculaire apparaissent. Voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)
- Il existe des preuves d'une diminution de la tolérance au lithium une fois l'épisode maniaque aigu terminé. Par conséquent, lorsque la crise aiguë se résorbe, la posologie doit être rapidement réduite afin d'atteindre des taux sériques de lithium ne dépassant pas 0,6 à 1,2 mmol/L. [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant de commencer un traitement au lithium, la fonction rénale, les signes vitaux, les taux sériques d'électrolytes et la fonction thyroïdienne doivent être évalués. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#). Les médicaments concomitants doivent être évalués et, dans le cas des patientes en âge de procréer, l'état et le potentiel de grossesse doivent être pris en compte. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#).

La toxicité du lithium est étroitement liée aux taux sériques de lithium et peut survenir à des doses proches des niveaux thérapeutiques. Des moyens permettant de déterminer rapidement et précisément le taux sérique de lithium doivent être disponibles avant de commencer le traitement. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

La capacité de tolérer le lithium est plus grande pendant la phase maniaque aiguë et diminue lorsque les symptômes maniaques disparaissent. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Manie aiguë](#).

Les concentrations sériques de lithium chez les patients non compliqués recevant un traitement d'entretien pendant la rémission doivent être surveillées au moins tous les deux mois. Les patients présentant une sensibilité anormale au lithium peuvent présenter des signes d'intoxication à des concentrations sériques de 1,0 à 1,5 mEq/l. Les patients gériatriques répondent souvent à une posologie réduite et peuvent présenter des signes de toxicité à des concentrations sériques habituellement tolérées par d'autres patients. En général, le choix de la dose chez un patient âgé doit être prudent, en commençant généralement par la dose la plus faible, compte tenu de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Les symptômes typiques de la manie, en tant que trouble affectif, incluent logorrhée, hyperactivité motrice, diminution du besoin de sommeil, fuite des idées, narcissisme grandiose ou manque de discernement, agressivité voire hostilité. Lorsqu'il est administré à un patient souffrant d'un épisode maniaque, le lithium peut entraîner une normalisation de la symptomatologie en 1 à 3 semaines.

Sélection des patients et approche du traitement au lithium

La sélection des candidats au lithium doit s'appuyer au moins sur une anamnèse et sur un examen clinique mettant l'accent sur les systèmes urinaire, cardiovasculaire, gastro-intestinal, endocrinien et nerveux central, ainsi que sur la peau. Elle doit également inclure le volume d'urine de routine sur 24 heures, la créatinine sérique, l'enregistrement du poids, un ECG, éventuellement l'évaluation des électrolytes et de la TSH et, pour un traitement à long terme, la clairance de la créatinine et un test de concentration urinaire. D'autres examens et tests doivent être utilisés lorsque cela est indiqué. La surveillance du traitement au lithium doit inclure, à chaque visite, l'état mental, l'examen clinique, le poids, le taux sérique de lithium sur 12 heures et une vérification des effets secondaires du lithium et de l'observance. Elle doit également inclure la créatinine sérique tous les 2 mois, l'hormone thyroïdienne plasmatique et la TSH tous les 6 à 12 mois (en particulier chez les patientes) et une attention particulière doit être portée à la fonction rénale et thyroïdienne tout au long du traitement, les tests utilisés pour la sélection initiale étant répétés, si nécessaire. Tenez également compte du taux de calcium sérique avant le début du traitement, après 6 mois et chaque année par la suite dans le cadre d'un traitement à long terme.

Le premier objectif du traitement est d'établir une posologie quotidienne efficace et sûre de lithium, à l'aide de niveaux de lithium sérique standardisés sur 12 heures, maintenus dans la

plage thérapeutique, aussi élevés que nécessaire pour l'efficacité, et avec le patient autant que possible exempt d'effets secondaires significatifs. Deux doses quotidiennes doivent être utilisées initialement, au moins jusqu'à ce que la posologie quotidienne soit établie. L'objectif suivant est de passer à une dose optimale, qui doit être la plus faible possible, compatible avec une protection contre les rechutes. Au cours du suivi, une modification de la posologie à des doses plus faibles peut être nécessaire pour minimiser les effets indésirables, et un changement dans la préparation de lithium utilisée et/ou la fréquence d'administration, soit vers des doses multiples, soit vers une dose unique, peut être nécessaire pour gérer les effets indésirables liés à l'absorption ou les inquiétudes concernant une éventuelle toxicité rénale. Un traitement intermittent au lithium chez des patients soigneusement sélectionnés a été recommandé par certains experts en lithium, mais ne doit pas être entrepris sans une planification minutieuse et une grande prudence. La coopération des patients et des proches est requise tout au long du processus.

Le maintien d'un patient non réactif au lithium sous traitement à long terme présente un risque inacceptable. Voici quelques-uns des facteurs à réévaluer avant de prendre une décision : une reconfirmation minutieuse du diagnostic de trouble affectif primaire; l'état de santé du patient; les effets secondaires du traitement au lithium ressentis par le patient; et la réponse au traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Manie aiguë

La dose thérapeutique pour le traitement de la manie aiguë doit être basée principalement sur l'état clinique du patient. Elle doit être individualisée pour chaque patient en fonction des taux sanguins et de la réponse clinique. Les patients maniaques nécessitent généralement des taux sériques de lithium supérieurs à 1 mEq/l et la posologie doit être modifiée pour obtenir des taux sériques compris entre 1 et 1,5 mEq/l (dans des échantillons de sang prélevés avant que le patient n'ait reçu sa première dose de lithium de la journée).

Chez les patients adultes correctement sélectionnés et présentant une bonne fonction rénale, la posologie initiale suggérée pour la manie aiguë est de 1200 à 1800 mg (environ 50 mEq/l) divisée en 2 doses et administrée à des intervalles de 12 heures. Compte tenu de la grande variabilité de l'excrétion rénale du lithium selon les individus, il est suggéré de débiter le traitement au lithium à une dose comprise entre 600 et 900 mg/jour, pour atteindre un niveau de 1200 à 1800 mg/jour, en 2 prises fractionnées, le deuxième jour.

En fonction de l'état clinique du patient, la posologie initiale doit être modifiée pour produire le taux sérique de lithium souhaité. Le poids du patient doit également influencer le choix de la dose initiale.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le lithium doit être utilisé avec prudence et à doses réduites chez les patients gériatriques, généralement de l'ordre de 600 à 1200 mg/jour ou moins, en commençant par des doses plus faibles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). Les taux sériques de lithium doivent toujours être vérifiés soigneusement et

fréquemment lors du début du traitement, surveillés régulièrement par la suite et doivent être maintenus en dessous de 1,5 mEq/l.

Traitement d'entretien

Une fois l'épisode maniaque aigu résorbé, généralement en une semaine, la posologie doit être rapidement réduite pour atteindre des taux sériques compris entre 0,6 et 1,2 mEq/l, car il existe des preuves d'une tolérance diminuée au lithium à ce stade. La posologie moyenne suggérée à ce stade est de 900 mg/jour (environ 25 mEq/l) administrée en une seule dose au coucher, avec une fourchette généralement comprise entre 600 et 1200 mg/jour. Si une réponse satisfaisante n'est pas obtenue dans les 14 jours, le traitement au lithium doit être interrompu. Lorsque la crise maniaque est contrôlée, l'administration de lithium doit être maintenue pendant la durée prévue de la phase maniaque, car un sevrage précoce pourrait entraîner une rechute. Un traitement au lithium à long terme s'est avéré utile pour la prévention des rechutes (voir [4.1 Considérations posologiques, Sélection des patients et approche du traitement au lithium](#)). Il est essentiel de maintenir une surveillance clinique du patient et de surveiller les taux sériques de lithium selon les besoins pendant le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les taux sériques de lithium dans les cas non compliqués recevant un traitement d'entretien pendant la rémission doivent être surveillés au moins tous les 2 mois.

Pédiatrie (< 12 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Pédiatrie](#)).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les patients anormalement sensibles au lithium peuvent présenter des signes toxiques à des taux sériques de 1,0 à 1,4 mEq/l. Les patients gériatriques répondent souvent à une posologie réduite et peuvent présenter des signes de toxicité à des niveaux sériques habituellement tolérés par d'autres patients.

N.B. : Les échantillons de sang pour la détermination du taux sérique de lithium doivent être prélevés avant la dose suivante et lorsque les concentrations de lithium sont relativement stables (c'est-à-dire 10 à 14 heures après la dose précédente de lithium). Il ne faut pas se fier exclusivement aux seuls taux sériques. Une évaluation précise du patient nécessite à la fois une évaluation clinique et des analyses de laboratoire.

Tableau 1 : Posologie du lithium

	Manie aiguë		Contrôle à long terme (généralement dans la semaine suivant la résorption de l'épisode maniaque)
	Début du traitement	Jour 2 et au-delà	
Adultes	600 à 900 mg/jour en 2 doses.	1200 à 1800 mg en doses fractionnées (concentration sérique de lithium atteignant 1 à 1,5 mmol/L)	600 à 1200 mg/jour avec une dose suggérée de 900 mg/jour en une seule dose au coucher (concentration sérique de lithium de 0,6 à 1,2 mmol/L)

	Manie aiguë		Contrôle à long terme (généralement dans la semaine suivant la résorption de l'épisode maniaque)
	Début du traitement	Jour 2 et au-delà	
Gériatrie		600 à 1200 mg/jour (concentration sérique de lithium inférieure à 1,5 mmol/L)	

4.4 Administration

LITHMAX doit être avalé entier ou coupé en deux.

Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre une double dose.

5 SURDOSE

Les niveaux toxiques du lithium sont proches des niveaux thérapeutiques. Il est donc important d'avertir les patients et leur famille de surveiller les premiers symptômes de surdosage, d'arrêter le traitement par LITHMAX et d'informer le médecin si de tels symptômes surviennent. Les premiers signes de toxicité pouvant survenir à des taux sériques de lithium inférieurs à 2 mEq/l ont été décrits dans la section EFFETS INDÉSIRABLES et répondent généralement à une réduction de la posologie. Il a été observé que l'intoxication au lithium a été précédée par l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants : indolence, somnolence, léthargie, tremblements grossiers ou secousses musculaires, perte d'appétit, vomissements et diarrhée. L'apparition de ces symptômes nécessite l'arrêt immédiat du traitement et une réévaluation clinique minutieuse de la prise en charge. Les signes et symptômes d'intoxication au lithium sont déjà décrits à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu contre l'intoxication au lithium. Les premiers symptômes de toxicité du lithium peuvent généralement être traités par une réduction de la posologie ou l'arrêt du médicament et une reprise du traitement à une dose plus faible après 24 à 48 heures. Dans les cas graves d'intoxication au lithium, le premier objectif du traitement consiste à éliminer cet ion du patient et à prodiguer des soins de soutien.

Le traitement recommandé comprend : 1) correction du déséquilibre hydroélectrolytique et 2) régulation de la fonction rénale. L'urée, le mannitol et l'aminophylline produisent tous des augmentations significatives de l'excrétion du lithium. L'hémodialyse est un moyen efficace et

rapide d'éliminer l'ion du patient gravement intoxiqué. La prophylaxie des infections, des radiographies thoraciques régulières et le maintien d'une respiration adéquate sont essentiels.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 — Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée, 300 mg de carbonate de lithium	Hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium.

LITHMAX (comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium) : chaque comprimé rond, blanc, plat, à bords biseautés, sécable, avec une face portant la mention « LIT » gravée au-dessus de « 300 » et une face vierge, contient 300 mg de carbonate de lithium. Offert en bouteilles de 100 comprimés. Le carbonate de lithium est un médicament sur ordonnance.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Appareil cardiovasculaire

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

Dépendance/tolérance

Une fois l'épisode maniaque aigu résorbé, généralement dans un délai d'une semaine, la posologie de LITHMAX doit être rapidement réduite, car il existe à ce moment-là des preuves d'une diminution de la tolérance au lithium; voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Conduite et utilisation de machines

Étant donné que le lithium peut altérer les capacités mentales et/ou physiques, les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas entreprendre d'activités nécessitant de la vigilance (par exemple, conduire des véhicules ou des machines).

Système endocrinien et métabolisme

Des troubles thyroïdiens sous-jacents préexistants ne constituent pas nécessairement une contre-indication au traitement au lithium; en cas d'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la fonction thyroïdienne pendant la stabilisation et l'entretien du lithium permet de corriger les variations des paramètres thyroïdiens, le cas échéant. Si une hypothyroïdie survient pendant la stabilisation et l'entretien du lithium, un traitement thyroïdien supplémentaire peut être utilisé.

- **Anomalies parathyroïdiennes**

Une revue systématique et une méta-analyse indiquent qu'environ 10 % des patients sous traitement au lithium à long terme peuvent développer une hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie. Une évaluation du taux sérique de calcium et, si nécessaire, du taux sérique de parathormone doit être envisagée.

- **Troubles parathyroïdiens**

Une hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie a été rapportée chez des patients sous traitement au lithium. Une évaluation du taux sérique de calcium et, si nécessaire, du taux sérique de parathormone doit être envisagée.

Surveillance et examens de laboratoire

Afin de maximiser les bénéfices, minimiser les risques et réduire autant que possible les effets indésirables de la thérapie au lithium, il est essentiel d'informer correctement les patients et leurs proches du schéma thérapeutique et des examens cliniques requis avant et pendant le traitement, ainsi que de leur fournir une explication des avantages attendus et des effets secondaires immédiats et à long terme les plus courants. Des instructions écrites appropriées doivent être fournies en complément des informations verbales. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#).

Système nerveux

Un syndrome encéphalopathique (caractérisé par faiblesse, léthargie, fièvre, tremblements et confusion, symptômes extrapyramidaux, leucocytose, enzymes sériques élevées, azote uréique sanguin [AUS] et glycémie à jeun) suivi d'une lésion cérébrale irréversible chez quelques patients traités au lithium plus halopéridol. Aucun lien de causalité n'a été établi entre ces événements et l'administration concomitante de lithium et d'halopéridol; toutefois, les patients recevant une telle thérapie combinée doivent être étroitement surveillés afin de détecter la toxicité neurologique et le traitement doit être interrompu immédiatement si ces signes apparaissent (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Halopéridol](#)). Il existe un risque d'interactions indésirables similaires avec d'autres médicaments antipsychotiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction rénale

- **Insuffisance rénale**

Le traitement chronique au lithium est fréquemment associé à une diminution de la capacité de concentration rénale avec développement de la soif, de la polyurie, de la nycturie, de la prise de poids et de tests de la fonction rénale altérés, se présentant parfois comme un diabète insipide néphrogénique. Ces patients doivent être pris en charge avec précaution afin d'éviter la déshydratation entraînant une rétention et une toxicité du lithium. Les données suggèrent que l'altération de la fonction rénale au cours d'un traitement chronique peut, dans la plupart des cas, n'être que partiellement réversible après arrêt du lithium.

La prévention de la toxicité rénale et des autres effets toxiques d'un traitement à long terme nécessite un diagnostic ferme de trouble bipolaire maniaco-dépressif; un dépistage minutieux des maladies rénales et autres maladies préexistantes; l'établissement de taux sériques de lithium normalisés sur 12 heures qui soient aussi bas que possible, mais cliniquement efficaces; le maintien du contrôle du traitement en surveillant les taux sériques de lithium et en exerçant une surveillance clinique et biologique sur les éventuels effets secondaires ou signes d'intoxication au lithium; l'exercice d'un contrôle maximal des patients à risque; la garantie que le traitement au lithium à long terme n'est maintenu que lorsque la réponse clinique a été clairement établie; et la modification du schéma posologique et de la préparation utilisée de manière à obtenir des périodes temporaires de concentrations de lithium aussi faibles que possible dans le rein.

Une sclérose glomérulaire et une fibrose interstitielle, ainsi que des lésions tubulaires, ont été rapportées chez des patients sous traitement chronique au lithium.

Lorsque la fonction rénale est évaluée pour les données de base avant le début du traitement au lithium ou après, une analyse d'urine de routine et d'autres tests peuvent être utilisés pour évaluer la fonction tubulaire (par exemple, la gravité spécifique de l'urine ou l'osmolalité ou le volume urinaire sur 24 heures) et la fonction glomérulaire (par exemple, la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine).

Au cours du traitement au lithium, des modifications progressives ou soudaines de la fonction rénale, même dans la plage normale, indiquent la nécessité d'une réévaluation du traitement, y compris de la posologie et de la fréquence d'administration du lithium, ainsi que d'une réévaluation du rapport risque-bénéfice du traitement au lithium à long terme.

Le lithium diminue la réabsorption du sodium par les tubules rénaux, ce qui entraînerait une déplétion en sodium. Il est donc essentiel que le patient maintienne une alimentation normale, incluant du sel, et un apport hydrique adéquat (2500 à 3000 mL), au moins pendant la période initiale de stabilisation. Une diminution de la tolérance au lithium a été signalée en cas de transpiration prolongée ou de diarrhée et, si ces symptômes surviennent, un apport supplémentaire en liquides et en sel doit être administré. En plus de la transpiration et de la diarrhée, une infection concomitante, avec des températures élevées, peut également nécessiter une réduction temporaire ou un arrêt du traitement.

Santé reproductive Potentiel des femmes et des hommes

- **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 — reproduction et développement](#)).

Appareil cutané

Des cas d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) pour lesquels le carbonate de lithium était suspecté d'avoir contribué ont été signalés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données des registres de naissances concernant le lithium suggèrent une augmentation des anomalies cardiaques et autres, en particulier l'anomalie d'Ebstein; un diabète insipide néphrogénique, un goitre euthyroïdien et une hypoglycémie sont survenus chez des nourrissons nés de femmes ayant pris du lithium pendant la grossesse. Par conséquent, le lithium ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, à moins qu'il ne puisse être remplacé par un autre traitement approprié et que, de l'avis du médecin, les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie — reproduction et développement](#). Envisagez la contraception pour les femmes et les hommes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le lithium est excrété dans le lait maternel. L'allaitement ne doit pas être entrepris pendant le traitement au lithium, sauf dans des circonstances rares et inhabituelles où, de l'avis du médecin, les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées de l'expérience après la commercialisation laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets secondaires légers peuvent être observés même lorsque les taux sériques de lithium restent inférieurs à 1 mEq/l. Les effets secondaires les plus fréquents sont les symptômes post-absorption initiaux, qui seraient associés à une augmentation rapide des taux sériques de lithium. Ils incluent nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, vertiges, faiblesse musculaire, somnolence et sensation d'étourdissement. Ces effets disparaissent fréquemment après stabilisation du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents et les plus persistants sont un léger tremblement des mains (qui ne répond pas aux médicaments antiparkinsoniens), parfois accompagné de fatigue, de sensation de soif et de polyurie (toxicité rénale). Ces effets secondaires peuvent disparaître avec la poursuite du traitement ou avec une réduction temporaire de la posologie ou un arrêt du médicament. En cas de persistance, une réduction de la posologie ou un arrêt du médicament avec réévaluation du traitement au lithium sont indiqués.

Des réactions toxiques légères à modérées peuvent survenir à des niveaux de lithium de 1,5 à 2 mEq/l, et des réactions modérées à sévères à des niveaux supérieurs à 2 mEq/l. Des lésions neurologiques permanentes ont été signalées après une exposition à des niveaux toxiques de lithium.

Un certain nombre de patients peuvent connaître une accumulation de lithium au cours du traitement initial, augmentant jusqu'à des niveaux toxiques et nécessitant l'arrêt immédiat du médicament. Certains patients gériatriques présentant une clairance rénale diminuée du lithium peuvent également présenter différents degrés de toxicité du lithium, nécessitant une réduction ou un arrêt temporaire du traitement. Cependant, chez les patients ayant une clairance rénale normale, les manifestations toxiques semblent survenir selon une séquence assez régulière liée aux taux sériques de lithium. Les symptômes gastro-intestinaux, généralement transitoires, sont les premiers effets secondaires à apparaître. Un léger tremblement des mains peut persister tout au long du traitement. La sensation de soif et la polyurie peuvent être suivies de somnolence accrue, ataxie, acouphènes et vision trouble, indiquant une intoxication précoce. À mesure que l'intoxication progresse, les manifestations suivantes peuvent apparaître : confusion, désorientation croissante, contractions musculaires, hyperréflexie, nystagmus, convulsions, diarrhée, vomissements et éventuellement coma et mort.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions toxiques suivantes ont été signalées et semblent être liées aux taux sériques de lithium, y compris aux taux dans la plage thérapeutique.

Affections cardiaques : Arythmies cardiaques.

Affections endocriniennes :

Goitre euthyroïdien et/ou hypothyroïdie (y compris myxœdème) accompagnés de taux de T₃ et T₄ plus faibles et de TSH élevée. L'absorption d'iode¹³¹ peut être augmentée. En moyenne, 5 à 15 % des patients sous traitement au lithium à long terme présentent des signes cliniques ou

des taux d'hormones sériques altérés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#). Paradoxalement, de rares cas d'hyperthyroïdie ont été rapportés.

Affections oculaires : Vision floue, défaut du champ visuel.

Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, diarrhée, bouche sèche.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Ataxie, fatigue, léthargie.

Investigations : Perte de poids, électroencéphalogramme anormal (ralentissement diffus, élargissement du spectre de fréquence, potentialisation et désorganisation du rythme de fond). Électrocardiogramme anormal (aplatissement réversible, isoélectricité ou inversion des ondes T).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Anorexie, déshydratation.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Maladie musculaire ondulante (contractions musculaires, mouvements tonico-cloniques de membres entiers).

Affections des systèmes nerveux central et périphérique : Tremblements, hyperirritabilité musculaire (fasciculations, contractions musculaires, en particulier des muscles faciaux et mouvements cloniques des membres), hypertonie, ataxie, mouvements choréo-athétosiques, réflexes tendineux profonds hyperactifs, symptômes extrapyramidaux incluant dystonie aiguë et parkinsonisme, faiblesse musculaire générale, incontinence urinaire et fécale, troubles de l'élocution, évanouissements, convulsions, atteinte des nerfs crâniens, retard psychomoteur, somnolence, étourdissements, états confusionnels toxiques, agitation, stupeur, coma, acouphènes, hallucinations, mauvaise mémoire, ralentissement du fonctionnement intellectuel, réaction de sursaut, aggravation des syndromes cérébraux organiques, syndromes myasthéniques (rarement).

Des cas de pseudotumeur cérébrale (augmentation de la pression intracrânienne et œdème papillaire) ont été rapportés avec l'utilisation du lithium. Si elle n'est pas détectée, cette affection peut entraîner un élargissement de la tache aveugle, une constriction du champ visuel et éventuellement une cécité due à une atrophie optique. Le lithium doit être interrompu, si cela est cliniquement possible, si ce syndrome survient.

Modifications de l'EEG : Ralentissement diffus, élargissement du spectre de fréquences, potentialisation et désorganisation du rythme de fond. Une sensibilité à l'hyperventilation et une activité delta synchrone bilatérale paroxystique ont également été décrites.

Affections psychiatriques : Retard psychomoteur, état confusionnel.

Affections du rein et des voies urinaires : Albuminurie, oligurie, polyurie, glycosurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Cheveux secs et amincissement des cheveux, anesthésie de la peau, acné, folliculite chronique, peau sèche, alopecie et exacerbation du psoriasis, éruption cutanée, prurit et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections vasculaires : Hypotension, insuffisance circulatoire périphérique.

Réactions diverses après la commercialisation souvent sans rapport avec la posologie

Affections hématologiques et du système lymphatique : Leucocytose.

Investigations : Modifications électroencéphalographiques et électrocardiographiques transitoires, prise de poids excessive.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goitre diffus non toxique avec ou sans hypothyroïdie, hyperglycémie transitoire.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Gonflement œdémateux des chevilles ou des poignets.

Affections du système nerveux : Maux de tête, aggravation du syndrome cérébral organique, goût métallique.

Affections du rein et des voies urinaires : Albuminurie, sensation de soif ou polyurie évoquant parfois un diabète insipide.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit généralisé avec ou sans éruption cutanée, ulcères cutanés.

Un seul cas a été signalé de développement d'une décoloration douloureuse des doigts et des orteils et d'une froideur des extrémités dans la journée suivant le début du traitement au lithium. Le mécanisme par lequel ces symptômes (ressemblant au syndrome de Raynaud) se sont développés n'est pas connu. Récupération après arrêt.

Réactions graves après la commercialisation au traitement à long terme

Outre d'autres effets indésirables possibles, les principales préoccupations lors d'un traitement chronique au lithium concernent la fonction rénale, la thyroïde, les parathyroïdes, les os et la peau.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Bronchodilatateurs, aminophylline ou théophylline	EC	L'administration d'aminophylline ou de théophylline à des patients sous traitement au lithium	Lors de l'initiation d'un traitement au lithium chez un patient sous théophylline chronique, les besoins

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>peut nécessiter une augmentation des doses de lithium pour maintenir l'effet psychotrope.</p> <p>La théophylline améliore la clairance rénale du lithium chez la plupart des patients, tendant ainsi à réduire les concentrations sériques de lithium.</p>	<p>posologiques de lithium peuvent être plus élevés que prévu. Lors de l'initiation d'un traitement à la théophylline chez un patient sous lithium chronique, la réponse au lithium peut être réduite.</p> <p>L'arrêt de la théophylline chez un patient sous lithium chronique peut entraîner une réponse excessive au lithium. Une surveillance de la concentration sérique de lithium est recommandée.</p>
Inhibiteur des canaux calciques (ICC)	T	L'administration supplémentaire de vérapamil ou de diltiazem à des patients stabilisés sous traitement au lithium peut entraîner une neurotoxicité. Les effets des ICC peuvent s'ajouter à ceux du lithium sur la sécrétion de transmetteurs dans le système nerveux.	L'utilisation des ICC dans le traitement des patients atteints de troubles bipolaires recevant du lithium doit être commencée avec prudence et sous surveillance des effets neurotoxiques. La plage thérapeutique du lithium peut devoir se situer vers la limite inférieure lorsqu'un ICC est administré en concomitance.
Carbamazépine ou phénytoïne	É	<p>L'utilisation concomitante de lithium et de carbamazépine ou de phénytoïne peut entraîner un risque accru de toxicité du système nerveux central.</p> <p>Plusieurs cas de neurotoxicité (en l'absence de concentrations sériques toxiques de lithium) ont été rapportés chez des patients recevant du lithium et de la carbamazépine, mais la</p>	<p>Surveillez attentivement les patients pour détecter les effets indésirables de la phénytoïne.</p> <p>Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de toxicité du lithium lorsque la carbamazépine est administrée simultanément. Il n'est pas encore établi si les concentrations plasmatiques de lithium sont utiles pour surveiller cette interaction, car</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		combinaison a également été utilisée avantageusement chez certains patients maniaques.	la carbamazépine pourrait augmenter l'effet du lithium sans augmenter les concentrations plasmatiques de lithium.
Diazépam	É	Un cas isolé d'hypothermie grave a été signalé lors d'un traitement concomitant au lithium et au diazépam.	Étant donné que l'hypothermie est potentiellement mortelle si elle survient et que son incidence générale n'est pas connue, il serait prudent de surveiller cette interaction pendant le traitement concomitant.
Diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), y compris le captopril	T	La prudence est de mise lorsque le lithium et les diurétiques ou les inhibiteurs de l'ECA sont utilisés de manière concomitante, 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 combinaisons sont utilisées, il peut être nécessaire de diminuer la posologie du lithium et une surveillance plus fréquente des taux plasmatiques de lithium est recommandée (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).
Halopéridol	T	Il a été suggéré que l'halopéridol et le lithium pourraient avoir un effet inhibiteur combiné sur l'adénylate cyclase striatale. Une encéphalopathie ressemblant à un syndrome neuroleptique malin (faiblesse, léthargie, fièvre, tremblements et confusion, symptômes extrapyramidaux,	Si l'halopéridol et le lithium sont utilisés de façon concomitante, une attention particulière doit être portée à la dose des deux agents ainsi qu'aux premiers signes de toxicité neurologique, tels que la rigidité et/ou l'hyperpyrexie, particulièrement en présence d'un ou plusieurs facteurs prédisposants qui incluent de fortes doses d'un ou des deux médicaments, la présence

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		leucocytose et augmentation des enzymes sériques, de l'azote urique et de la glycémie à jeun) suivie de lésions cérébrales irréversibles est survenue chez quelques patients traités par lithium plus halopéridol. Une relation causale entre ces événements et l'administration concomitante de lithium et d'halopéridol n'a pas été clairement établie.	d'une manie aiguë, l'incapacité à arrêter les médicaments lorsque des effets indésirables surviennent, 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 qu'une infection, de la fièvre ou une déshydratation (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).
Indométacine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É	Il a été rapporté que l'indométacine augmente les taux plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre de 30 à 59 %. Il existe également des preuves selon lesquelles d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient avoir un effet similaire.	Chez un patient stabilisé sous lithium et AINS, l'arrêt des AINS peut entraîner des concentrations sériques de lithium inadéquates. Lorsque de telles combinaisons sont utilisées, une fréquence accrue de surveillance des taux plasmatiques de lithium est recommandée.
Mazindol	É	Des cas isolés de toxicité du lithium ont été rapportés, induits par l'administration concomitante de mazindol.	
Méthyldopa ou tétracycline	É	Il existe des rapports indiquant que l'utilisation concomitante de méthyldopa ou de tétracycline peut	Surveillez attentivement les patients pour détecter les effets indésirables du méthyldopa.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		augmenter le risque de toxicité du lithium.	
Bloquants neuromusculaires	T	L'action des agents bloquants neuromusculaires (par exemple, la succinylcholine, le pancuronium) peut être prolongée chez les patients recevant du lithium.	Il convient donc d'être prudent lorsque cette combinaison est requise. Une omission temporaire de quelques doses de lithium peut réduire les risques de cette interaction. Surveiller la paralysie prolongée.
Phénothiazines	É	Des interactions pharmacocinétiques et une toxicité clinique liées à l'utilisation combinée de ces agents ont été décrites. Des réductions induites par le lithium des taux plasmatiques de chlorpromazine, des augmentations induites par la phénothiazine de l'absorption du lithium par les globules rouges et des augmentations induites par la chlorpromazine de l'excrétion rénale de lithium ont été signalées. Sur le plan clinique, des cas occasionnels de neurotoxicité ont été rapportés et peuvent être plus susceptibles de se produire avec la thioridazine qu'avec d'autres phénothiazines lorsqu'elle est associée au lithium.	Les cliniciens doivent être vigilants en cas de réponse modifiée à l'un ou l'autre des médicaments lorsqu'ils sont utilisés en association et lorsque l'un ou l'autre des médicaments est retiré.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Iodure de potassium	T	Les effets hypothyroïdiens et goitrogènes du carbonate de lithium et de l'iodure de potassium (et éventuellement d'autres iodures) peuvent s'additionner si les deux médicaments sont utilisés en concomitance.	Surveillez les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'hypothyroïdie et de goitre.
Propranolol	É	Des données cliniques limitées suggèrent que le propranolol peut augmenter les concentrations sériques de lithium et que son administration concomitante avec le lithium peut entraîner une bradycardie.	En attendant des données supplémentaires, les patients maintenus sous lithium doivent être surveillés pour détecter toute modification des concentrations sériques de lithium ou tout effet exagéré des bêta-bloquants.
Médicaments inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (y compris la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline)	É 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. <i>Fluvoxamine :</i> Plusieurs cas d'effets indésirables, notamment des convulsions, ont été rapportés chez des patients recevant de manière	L'association de lithium et de médicaments ISRS doit être utilisée avec prudence. Les taux de lithium doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante, afin que des ajustements appropriés de la dose de lithium puissent être effectués si nécessaire. Surveillez les patients pour détecter les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique, en particulier lors de l'initiation du lithium. Si un syndrome sérotoninergique survient, envisager l'arrêt du lithium et/ou des

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>concomitante du lithium et de la fluvoxamine.</p> <p><i>Fluoxétine :</i> On a signalé des augmentations et des diminutions des taux de lithium après la prise concomitante de la fluoxétine. Des cas de toxicité du lithium ont été rapportés lors de l'administration concomitante de fluoxétine et de lithium.</p> <p><i>Sertraline :</i> Dans une étude contrôlée par placebo menée chez des volontaires normaux, la sertraline n'a pas modifié les concentrations à l'état d'équilibre ni la clairance rénale du lithium. Cependant, dans cette étude, on a observé une incidence élevée d'effets secondaires apparemment liés au traitement par cette association, les tremblements étant les plus fréquemment observés. Il n'existe aucune expérience clinique avec le lithium chez les patients traités par sertraline.</p>	<p>médicaments sérotoninergiques administrés en concomitance.</p>
Bicarbonate de sodium	T	L'utilisation concomitante peut réduire les concentrations sériques de lithium en augmentant	Les patients sous traitement par l'association de bicarbonate de sodium et de lithium doivent être surveillés

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'excrétion urinaire de lithium.	pour détecter une diminution des effets du lithium. Les taux sanguins de lithium peuvent être utiles pour évaluer cette interaction.
Diurétique thiazidique	É	Les patients stabilisés sous traitement au lithium qui reçoivent un diurétique thiazidique peuvent nécessiter une réduction de la posologie du lithium pour éviter l'accumulation et la toxicité, car il y a souvent une réduction de 20 à 40 % de la clairance rénale du lithium. Le furosémide semble moins susceptible d'affecter la clairance du lithium.	Nécessite une réduction de la posologie du lithium
Antidépresseur tricyclique	T	Le lithium et les antidépresseurs tricycliques abaissent tous deux le seuil épileptogène. Un effet additif est possible.	
Urée	É	Une expérience clinique limitée indique que l'urée peut faire augmenter l'excrétion rénale du lithium, entraînant une réduction des concentrations sériques de lithium.	Surveillance plus fréquente de la concentration sérique de lithium.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les patients qui suivent un régime à teneur réduite en sel et qui reçoivent du lithium sont susceptibles de développer des symptômes de toxicité du lithium. En revanche, l'apport accru

de sodium a été associé à une réponse thérapeutique réduite au lithium. Il faut éviter la prise de quantités extrêmement importantes ou faibles de chlorure de sodium chez les patients recevant du lithium (voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ingrédient actif des comprimés LITHMAX est le carbonate de lithium.

Bien que le lithium soit utile pour son effet antimaniaque et pour prévenir les rechutes chez les patients présentant un diagnostic clair de trouble affectif bipolaire, il n'a que très peu, voire aucun, effet direct sur l'humeur, normale ou anormale.

Le lithium modifie le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires, provoque un déplacement vers le métabolisme intraneuronal des catécholamines et a une action inhibitrice sur la formation intracellulaire d'AMP cyclique. Cependant, le mécanisme d'action biochimique spécifique du lithium dans la manie est encore largement inconnu.

L'utilisation d'une préparation de lithium à libération prolongée peut réduire la fréquence des effets secondaires liés à l'absorption chez certaines personnes qui sont particulièrement sensibles aux augmentations rapides des concentrations sériques de lithium.

10.2 Pharmacodynamie

Le lithium est inactif dans la plupart des tests de dépistage psychopharmacologiques, mais il produit une potentialisation marquée de l'hyperactivité aux amphétamines chez les animaux. Il ne semble pas protéger contre l'action des médicaments stimulants et convulsifs et ne produit qu'une légère potentialisation des dépresseurs du SNC.

Le lithium peut remplacer le sodium dans le liquide extracellulaire et, au cours du processus de dépolarisation, il présente un afflux intracellulaire extrêmement rapide. Cependant, il n'est pas éliminé efficacement par la pompe à sodium, empêchant ainsi la réintégration cellulaire du potassium. En conséquence, il interfère avec la distribution des électrolytes à travers la membrane neuronale, entraînant une chute du potentiel membranaire et des modifications de la conduction et de l'excitabilité neuronale. Chez l'humain, le lithium modifie l'excitabilité du SNC telle que mesurée par les potentiels évoqués corticaux.

Des études d'équilibre indiquent que le lithium peut produire une diurèse transitoire avec augmentation de l'excrétion de sodium et de potassium. Une période d'équilibre ou de légère rétention peut suivre, mais une polyurie persistante peut survenir chez certains patients. Il existe des preuves que les doses thérapeutiques de lithium diminuent le sodium échangeable sur 24 heures. Des études métaboliques longitudinales ont démontré une rétention cumulative de lithium chez certains patients sans augmentation excessive des valeurs plasmatiques de lithium, indiquant une possible rétention intracellulaire de lithium. Il existe certaines preuves selon lesquelles le lithium pourrait affecter le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

Il existe également des preuves indiquant que le lithium pourrait provoquer un déplacement du métabolisme de la noradrénaline de la O-méthylation vers la désamination intraneuronale, comme en témoignent une diminution de la normétanéphrine et une augmentation des catéchols désaminés observées dans les études animales. Cela suggère que le lithium peut diminuer les niveaux de noradrénaline disponibles au niveau des récepteurs adrénergiques centraux. Il semblerait cependant que cette action ne soit pas spécifique du lithium. Le lithium peut également modifier le métabolisme d'autres monoamines telles que la sérotonine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles, Médicaments inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine \(ISRS\) \(y compris la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline\)](#)).

Des modifications de l'ECG liées au lithium ont été signalées chez les animaux et chez l'humain.

Le mécanisme par lequel le lithium contrôle les épisodes maniaques et influence éventuellement les troubles affectifs n'est pas encore connu.

Contrairement à d'autres agents antimaniacques, il ne possède pas de propriétés sédatives générales. Il existe cependant des preuves selon lesquelles le lithium altère le transport du sodium et peut interférer avec le mécanisme d'échange d'ions et la conduction nerveuse. On pense que le métabolisme des fluides et des électrolytes est altéré dans les troubles affectifs et cela pourrait être lié à l'action thérapeutique du lithium. Il a également été suggéré que le lithium pourrait diminuer les niveaux de noradrénaline au niveau des sites récepteurs critiques du cerveau où cette catécholamine est supposée augmenter pendant la manie.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Renseignements non disponibles.

Distribution

Renseignements non disponibles.

Métabolisme

Renseignements non disponibles.

Élimination

Le lithium est principalement excrété dans l'urine et la demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures. La clairance rénale du lithium a tendance à être remarquablement constante chez le même individu, mais diminue avec l'âge ou lorsque l'apport en sodium est réduit. La dose nécessaire pour maintenir une concentration donnée de lithium sérique dépend de la capacité du rein à excréter le lithium. Cependant, l'excrétion rénale du lithium peut varier considérablement d'un individu à l'autre et la posologie du lithium doit donc être modifiée individuellement. Il a été suggéré que de nombreux patients retiennent de plus grandes quantités de lithium pendant la phase maniaque active, mais des études récentes n'ont pas pu confirmer une différence claire dans les schémas d'excrétion; cependant, les patients en état maniaque semblent avoir une tolérance accrue au lithium.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 12)** : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Pédiatrie](#) .
- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Les patients gériatriques répondent souvent à une posologie réduite et peuvent présenter des signes de toxicité à des niveaux sériques habituellement tolérés par d'autres patients. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie](#).
- **Sexe** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : L'innocuité du carbonate de lithium pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si le lithium est excrété dans le lait maternel. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).
- **Polymorphisme génétique** : Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.
- **Origine ethnique** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.
- **Insuffisance hépatique** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.
- **Insuffisance rénale** : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).
- **Obésité** : Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés LITHMAX doivent être conservés entre 15 °C-30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

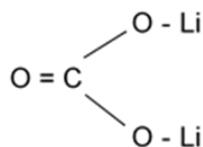
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Carbonate de lithium
Nom chimique :	Acide carbonique, sel de dilithium
Formule moléculaire et masse moléculaire	Li_2CO_3 et 73,89 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche, granuleuse, inodore, peu soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool, se dissout avec effervescence dans l'acide dilué.
Une solution saturée est alcaline au papier tournesol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité orale comparative à répartition aléatoire, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés LITHMAX (à libération prolongée) en teneur de 300 mg (AA Pharma Inc.) et des comprimés ^{Pr}DURALITH^{MD} à libération prolongée en teneur de 300 mg (Janssen-Ortho Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin en santé dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Lithium (2 × 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (mcg·h/mL)	46,09 47,56 (25,0)	42,20 43,22 (21,8)	109,2	99,5 – 119,9
ASC ₀₋₇₂ (mcg·h/mL)	51,79 52,52 (17,4)	46,01 46,54 (15,8)	112,8	104,6 – 121,7
ASC _i (mcg·h/mL)	51,34 53,00 (25,7)	46,84 48,05 (22,9)	109,6	100,3 – 119,8
C _{max} (mcg/mL)	1,98 2,01 (17,0)	1,92 1,93 (13,7)	103,4	96,3 – 111,0
T _{max} ³ (h)	5,00 (4,00-7,00)	4,00 (3,00-6,00)		
T _½ ⁴ (h)	20,51 (21,1)	20,87 (20,7)		
¹ Comprimé à libération prolongée LITHMAX (carbonate de lithium), 300 mg (AA Pharma Inc) ² Comprimés à libération prolongée PrDURALITH ^{MD} (carbonate de lithium), 300 mg (Janssen-Ortho Inc) ³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité orale comparative à répartition aléatoire, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés LITHMAX (à libération prolongée) en teneur de 300 mg (AA Pharma Inc.) et des comprimés PrDURALITH^{MD} à libération prolongée en teneur de 300 mg (Janssen-Ortho Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin en bonne santé dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Lithium (2 × 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (mcg·h/mL)	54,26 54,63 (11,6)	52,42 53,27 (16,5)	103,5	99,7 – 107,5
ASC ₀₋₇₂ (mcg·h/mL)	54,26 54,63 (11,6)	54,10 54,49 (12,1)	101,9	99,8 – 104,1
ASC _i (mcg·h/mL)	59,80 60,24 (12,1)	58,50 59,41 (16,4)	102,2	98,6 – 106,0
C _{max} (mcg/mL)	2,86 2,97 (28,2)	2,62 2,70 (26,2)	109,5	99,1 – 121,0
T _{max} ³ (h)	5,50 (3,00-9,00)	4,50 (3,00-12,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	21,77 (13,0)	22,6 (13,1)		
¹ Comprimé à libération prolongée de LITHMAX (carbonate de lithium), 300 mg (AA Pharma Inc.) ² Comprimés à libération prolongée PrDURALITH ^{MD} (carbonate de lithium), 300 mg (Janssen-Ortho Inc) ³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité orale comparative à répartition aléatoire, bidirectionnelle, à doses multiples et croisée des comprimés LITHMAX (à libération prolongée) en teneur de 300 mg (AA Pharma Inc.) et des comprimés PrDURALITH^{MD} à libération prolongée en teneur de 300 mg (Janssen-Ortho Inc.) administrés à raison de 1 comprimé en teneur de 300 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours, a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin en bonne santé dans des conditions de jeûne à l'état d'équilibre. Les données comparatives de biodisponibilité des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Lithium (1 × 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{tau} (mcg·h/mL)	34,51 35,12 (18,0)	32,52 33,07 (18,2)	106,1	101,7 – 110,7
C _{max} (mcg/mL)	3,46 3,52 (16,4)	3,33 3,37 (15,7)	104,1	100,1 – 108,3
C _{min} (mcg/mL)	2,16 2,23 (23,5)	2,02 2,08 (23,6)	107,1	101,1 – 113,4
T _{max} ³ (h)	4,00 (2,25-5,00)	4,00 (2,25-5,00)		
Fluctuation ⁴ (%)	45,18 (21,8)	48,32 (22,2)		
¹ Comprimé à libération prolongée de LITHMAX (carbonate de lithium), 300 mg (AA Pharma Inc.) ² Comprimés à libération prolongée P ^r DURALITH ^{MD} (carbonate de lithium), 300 mg (Janssen-Ortho Inc) ³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Études particulières

- Une étude croisée de biodisponibilité à doses multiples impliquant la substitution de comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium deux fois par jour par du lithium ordinaire administré trois fois par jour à la même posologie quotidienne totale pendant 5 jours chez des patients maniaques préalablement stabilisés avec des doses thérapeutiques optimales de lithium à libération normale, a montré que l'aire sous la courbe du taux plasmatique sur 24 heures (ASC) pour les comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium était de 90 % celle du lithium à libération normale. Le pic du lithium à libération normale était de 10 à 20 % plus élevé que celui des comprimés à libération prolongée ($p < 0,01$) et le temps nécessaire pour atteindre le pic était plus long pour les comprimés à libération prolongée ($p < 0,01$) par rapport au produit à libération normale. La variabilité du taux plasmatique sur la période de 24 heures était significativement plus élevée (~40 %) pour le produit à libération normale par rapport aux comprimés à libération prolongée (le rapport des plages étant en moyenne de 1428:1, $p < 0,01$).

De plus, le nombre d'heures au cours de la période de 24 heures pendant lesquelles le taux plasmatique était dans la plage toxique (supérieur à 1,5 mmol/L) était significativement plus élevé pour le comprimé à libération normale que pour les comprimés à libération

prolongée (2,31 h pour le lithium normal contre 0,98 h pour les comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium, $p < 0,01$).

- Dans une étude comparative pharmacocinétique croisée en double aveugle, du carbonate de lithium à libération prolongée (comprimés de 300 mg) et du carbonate de lithium à libération normale (gélules de 300 mg) ont été administrés une fois par jour pendant 2 semaines à des patients atteints de trouble affectif bipolaire primaire qui étaient auparavant stabilisés à une dose constante de lithium. La posologie d'étude pour chaque patient a été modifiée pour être égale à la dose d'entretien du médicament au lithium précédent. Les courbes de concentration plasmatique en fonction du temps de 10,5 à 23 h après la dernière dose ont montré peu de différence entre les deux traitements ou entre l'ordre de traitement, et les niveaux « résiduels » de lithium étaient statistiquement similaires après les 2 semaines d'administration quotidienne de lithium, pour les deux traitements.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

La DL₅₀ orale aiguë du carbonate de lithium chez le rat est de 635 mg/kg 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 les rats et les chiens nourris avec des régimes pauvres en sodium. Les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour de chlorure de lithium n'ont montré aucun signe de toxicité lorsqu'ils étaient nourris avec un régime normal en sel, mais sont morts en 2 à 4 semaines lorsqu'ils étaient nourris avec un régime pauvre en sodium. Des résultats similaires ont été observés chez les rats. Les signes de toxicité comprenaient des tremblements, une léthargie, une salivation, des vomissements, une diurèse, une diarrhée sanglante, une anorexie, une émaciation et un coma. Des modifications de l'ECG similaires à celles produites par une intoxication au potassium ont été observées. Les animaux protégés par un apport élevé en sodium ont développé uniquement une polyurie. Le lithium sérique a augmenté progressivement chez les animaux développant des signes de toxicité, tandis que les niveaux sériques de potassium sont restés assez constants. Dans les stades finaux, les valeurs sériques de lithium ont augmenté rapidement en raison de lésions rénales irréversibles, et dans les stades terminaux, une hyperkaliémie et une azotémie ont été enregistrées.

Les principaux effets toxiques du lithium se situent au niveau des reins, avec des lésions dans les tubes contournés distaux des chiens et dans les tubes contournés proximaux des rats. Les principaux effets toxiques chez l'humain semblent toucher le système nerveux central.

La toxicité à long terme du lithium n'a pas encore été testée dans des études animales.

Génotoxicité

Renseignements non disponibles.

Cancérogénicité

Renseignements non disponibles.

Toxicologie — reproduction et développement

Les sels de lithium ont influencé le développement embryonnaire des oursins, des mollusques, des amphibiens et des embryons de poulet.

Des effets indésirables sur la reproduction ont également été signalés chez des espèces de mammifères.

Des effets indésirables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorptions, la viabilité embryonnaire et le poids au sevrage chez les rats, le nombre de sites d'implantation chez les lapins et le poids à la naissance chez les singes ont été observés lors d'études sur le lithium. Une fente palatine, ainsi que des défauts oculaires et auriculaires, sont apparus dans la progéniture de souris et de rats traités au lithium à des doses produisant des taux sanguins similaires à la plage thérapeutique chez l'humain.

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

Toxicité juvénile

Renseignements non disponibles.

Toxicologie particulière

Renseignements non disponibles.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Duralith (comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium), monographie de produit, Janssen-Ortho Inc. 07 juin 1999
2. LITHANE (gélules de carbonate de lithium USP), monographie de produit, Searchlight Pharma Inc., 21 septembre 2022

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr LITHMAX^{MD}

Comprimés à libération prolongée de carbonate de lithium

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra LITHMAX. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de LITHMAX, adressez-vous à un professionnel de la santé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

- **Toxicité du lithium :**
 - LITHMAX est un médicament dont de petites augmentations de dose ou de concentration sanguine peuvent entraîner une toxicité du lithium. On parle également de surdose ou surdosage de lithium. Cela signifie que des effets secondaires toxiques peuvent survenir à des doses proches de la dose prescrite. Votre professionnel de la santé devra surveiller votre taux sanguin de lithium pour trouver la dose qui vous convient le mieux.
 - Après un épisode maniaque (une période pendant laquelle vous avez une quantité anormale d'énergie élevée), généralement dans un délai d'une semaine, votre professionnel de la santé pourrait diminuer rapidement votre dose de LITHMAX. Cela est dû au fait que votre capacité à tolérer LITHMAX peut diminuer après un épisode maniaque et que votre dose habituelle peut entraîner une affection appelée toxicité du lithium (une affection grave et potentiellement mortelle dans laquelle il y a trop de lithium dans votre corps).
- Arrêtez de prendre LITHMAX et consultez immédiatement un médecin si vous pensez avoir pris trop de LITHMAX ou si vous présentez les symptômes suivants de toxicité du lithium :
 - diarrhée
 - vomissements
 - tremblements
 - manque de contrôle musculaire
 - somnolence
 - faiblesse musculaire

Pour quoi utilise-t-on LITHMAX?

LITHMAX est utilisé pour :

- traiter les épisodes maniaques chez les adultes atteints d'une maladie appelée trouble maniaco-dépressif (également connu sous le nom de trouble bipolaire). Les signes d'un épisode maniaque comprennent :
 - se sentir invincible ou avoir une estime de soi toute-puissante et gonflée;
 - avoir des pensées qui s'emballent, perdre facilement le fil de ses pensées;
 - réagir de manière excessive à ce que vous voyez ou entendez;
 - effectuer vos activités de manière accélérée;
 - parler très vite, trop fort ou plus que d'habitude;
 - avoir besoin de moins de sommeil;
 - avoir un mauvais jugement;
 - présenter une irritabilité grave.
- prévenir ou réduire les sautes d'humeur, soit à la hausse (manie), soit à la baisse (dépression) chez les adultes atteints de troubles maniaco-dépressifs (trouble bipolaire).

Comment LITHMAX agit-il?

LITHMAX appartient à un groupe de médicaments appelés agents antimaniacaux. Il agit en stabilisant les substances chimiques du cerveau qui influencent l'humeur.

Quels sont les ingrédients dans LITHMAX?

Ingrédients médicinaux : Carbonate de lithium.

Ingrédients non médicinaux : Hydroxypropylméthylcellulose et stéarate de magnésium.

LITHMAX se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 300 mg.

N'utilisez pas LITHMAX dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au carbonate de lithium, à l'un des ingrédients de LITHMAX ou à toute partie du contenant (voir [Quels sont les ingrédients dans LITHMAX?](#));
- vous avez ou avez eu des lésions cérébrales graves;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de rein;
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, un rythme cardiaque anormal ou une maladie cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie qui entraîne une faiblesse ou une fragilité grave;
- vous êtes gravement déshydraté;

- on vous a dit que vous aviez un faible taux de sel (sodium) dans votre sang ou vous suiviez un régime pauvre en sel (sodium);
- vous prenez des médicaments appelés diurétiques qui augmentent la production d'urine;
- vous avez moins de 12 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LITHMAX, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez d'insuffisance rénale;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de thyroïde ou de parathyroïde;
- si vous avez été informé d'un taux élevé de calcium dans votre sang;
- si vous présentez des symptômes tels que vomissements, diarrhée ou transpiration excessifs;
- si vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

- **LITHMAX peut provoquer des effets secondaires graves tels que :**
 - **Syndrome encéphalopathique (un trouble cérébral) :** Des cas de syndrome encéphalopathique ont été observés chez des patients prenant du lithium avec un médicament appelé halopéridol (médicament antipsychotique utilisé pour traiter les troubles mentaux et émotionnels). Cette condition peut entraîner des lésions cérébrales permanentes. Votre professionnel de la santé vous surveillera si vous prenez LITHMAX avec des médicaments antipsychotiques.
 - **Troubles thyroïdiens :** La thyroïde est une glande en forme de papillon située à l'avant de votre cou. LITHMAX peut provoquer une hypertrophie de la thyroïde (également appelée goitre). Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez que votre thyroïde grossit pendant que vous prenez LITHMAX. Ils peuvent prescrire un traitement avec de petites doses d'hormones thyroïdiennes pour aider à arrêter la croissance ou à réduire la taille de votre thyroïde. Si vous avez pris LITHMAX pendant une longue période, l'hypertrophie de la thyroïde peut disparaître d'elle-même après l'arrêt de la prise de LITHMAX.
 - **Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) :** La prise de LITHMAX pendant une longue période peut entraîner des taux élevés de calcium dans le sang. Cela peut également s'accompagner d'un trouble hormonal appelé hyperparathyroïdie. Il s'agit d'une condition dans laquelle vos glandes parathyroïdes (situées derrière votre glande

thyroïde) créent trop d'hormone parathyroïdienne dans le sang. Cela pourrait entraîner d'autres problèmes médicaux.

- **Troubles rénaux** : LITHMAX peut provoquer des mictions fréquentes et d'autres problèmes rénaux qui peuvent affecter le fonctionnement des reins. Cela peut se produire chez les patients prenant LITHMAX pendant une longue période.
- **Réactions cutanées graves** : LITHMAX peut provoquer une affection appelée réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Il s'agit d'une maladie grave qui se caractérise par une éruption cutanée qui s'étend à de grandes zones de votre corps. Vous pouvez également ressentir de la fièvre, un gonflement du visage, une inflammation des principaux organes comme vos reins ou votre foie et des ganglions lymphatiques enflés (petits organes de votre corps qui font partie de votre système immunitaire et contiennent des globules blancs pour aider à combattre les infections).

Voir le tableau intitulé [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

- **Conduite et utilisation de machines** : Soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines, ou effectuez des activités qui nécessitent de la vigilance. LITHMAX peut altérer vos capacités mentales et physiques. Si vous ressentez ce problème lors de l'utilisation de LITHMAX, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines.
- **Alimentation et hydratation** : LITHMAX peut diminuer les niveaux de sel (sodium) dans votre corps. Il est donc important d'avoir une alimentation régulière et normale, consommant suffisamment de sel et d'eau.
 - N'apportez aucun changement brusque à votre régime alimentaire ou à votre consommation de sel (sodium). Parlez à votre professionnel de la santé avant d'apporter des changements.
 - Si vous faites de l'exercice pendant une longue période ou si vous souffrez de vomissements excessifs, de transpiration ou de diarrhée, buvez beaucoup de liquides.
 - De faibles niveaux de sel et un état de déshydratation peuvent affecter la quantité de lithium dans votre sang. Cela pourrait entraîner des niveaux toxiques de lithium dans votre sang.
 - Si vous souffrez d'affections pouvant entraîner une baisse du taux de sel dans votre sang et/ou un état de déshydratation (par exemple, transpiration, diarrhée, infections, fièvre, etc.), vous devrez peut-être arrêter de prendre LITHMAX. Parlez à votre professionnel de la santé si vous présentez ces conditions.
- **Grossesse et régulation des naissances** :
 - LITHMAX ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir.

- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant que vous prenez LITHMAX. Il discutera du traitement et des risques avec vous et décidera si vous devez continuer à prendre LITHMAX.
 - Les femmes en mesure de devenir enceintes doivent effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par LITHMAX et doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement.
 - Vous devez utiliser un moyen de contraception pendant que vous prenez LITHMAX, que vous soyez un homme ou une femme.
- **Femmes qui allaitent**
 - LITHMAX peut passer dans le lait maternel et nuire à votre enfant. LITHMAX ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre professionnel de la santé décidera si le traitement par LITHMAX l'emporte sur le risque dans ces cas.
- **Adultes (65 ans ou plus) :**
 - Vous pourriez être plus susceptible de ressentir un effet secondaire, appelé toxicité du lithium (une affection grave et potentiellement mortelle dans laquelle il y a trop de lithium dans votre corps), pendant que vous prenez LITHMAX. Cela peut se produire même aux doses qui vous sont prescrites. Votre professionnel de la santé peut commencer par vous prescrire une dose plus faible de LITHMAX et voir comment vous y réagissez.
- **Examens de santé et analyses :** Votre professionnel de la santé peut effectuer des examens et des tests avant que vous ne commenciez LITHMAX et pendant votre traitement. Ces tests peuvent inclure :
 - 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;
 - les niveaux d'électrolytes (sodium et calcium) dans votre sang.
 - analyses d'urine pour surveiller :
 - votre niveau d'hydratation;
 - la santé de vos reins.
 - examens à l'électrocardiogramme (ECG) pour surveiller la santé de votre cœur.
 - contrôles de votre poids pour surveiller toute prise de poids.
 - contrôles de l'état mental pour surveiller votre santé mentale.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tout médicament et produit de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec LITHMAX :

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiaques tels que :
 - des diurétiques thiazidiques (également appelés « pilules d'eau ») comme le furosémide;
 - des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (par exemple, bénazépril, captopril, énalapril ou lisinopril);
 - des inhibiteurs calciques (par exemple, vérapamil, diltiazem, amlodipine, félodipine, nifédipine);
 - un bêta-bloquant comme le propranolol;
 - le méthyl dopa.
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires comme l'aminophylline ou la théophylline;
- médicaments utilisés pour traiter les crises ou les convulsions comme la carbamazépine ou la phénytoïne;
- médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux et émotionnels graves, notamment la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Ces médicaments comprennent :
- l'halopéridol;
- les phénothiazines (comme la prochlorpérazine, la chlorpromazine, la thioridazine, la perchénazine, la fluphénazine).
- médicaments utilisés en anesthésie (prévenant la sensation de douleur lors des interventions médicales) appelés agents bloquants neuromusculaires;
- médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation comme l'indométacine, l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac et le célécoxib;
- tétracyclines (utilisées pour traiter les infections);
- régimes pauvres en sel (sodium);
- mazindol (utilisé pour supprimer l'appétit);
- urée (utilisée pour traiter les faibles niveaux de sel [sodium] dans le sang);
- bicarbonate de sodium (utilisé pour réduire l'acidité gastrique et traiter les brûlures d'estomac);
- diazépam (utilisé pour traiter l'anxiété, le sevrage alcoolique et les crises d'épilepsie);
- iodure de potassium (utilisé pour traiter une thyroïde hyperactive et pour protéger la glande thyroïde des effets des radiations);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (tels que la fluvoxamine, la fluoxétine, le citalopram et la sertraline) ou les antidépresseurs tricycliques;
- médicaments utilisés pour provoquer une paralysie à court terme pendant une intervention chirurgicale (comme la succinylcholine et le pancuronium).

Comment utiliser LITHMAX?

- Prenez LITHMAX exactement comme votre professionnel de santé vous l'a prescrit.

- Avalez le comprimé entier ou la moitié du comprimé (s'il est cassé en deux).
- Ne mâchez ni n'écrasez les comprimés.
- NE PRENEZ PAS plus de LITHMAX que ce que votre professionnel de la santé vous a prescrit. Cela pourrait entraîner des effets secondaires graves, voire mortels.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité et la fréquence à laquelle vous devez prendre LITHMAX. La quantité que vous prendrez dépendra de votre état.
- Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vérifiera si LITHMAX fonctionne pour vous et s'il provoque des effets indésirables.
- Il pourrait modifier votre dose en fonction de la quantité de lithium dans votre sang et de votre réponse à LITHMAX.
- Après un épisode maniaque (généralement dans la semaine), votre professionnel de santé pourrait diminuer rapidement la dose de LITHMAX que vous prenez. Ceci a pour but d'éviter les effets secondaires indésirables.

Surdose :

Les signes d'une surdose de LITHMAX peuvent inclure :

- léthargie;
- somnolence
- manque d'énergie;
- tremblements ou secousses musculaires;
- perte d'appétit, vomissements;
- diarrhée.

Si vous ressentez ces symptômes, ARRÊTEZ immédiatement de prendre LITHMAX et parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LITHMAX, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure prévue.

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

Lorsque vous utilisez LITHMAX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- nausées

- vomissements
- diarrhée
- sécheresse buccale
- maux d'estomac
- perte d'appétit
- fatigue, faiblesse
- taches aveugles dans votre vision
- changements du poids
- mouvements saccadés répétés des bras et des jambes d'un ou des deux côtés du corps, parfois accompagnés d'engourdissements ou de picotements
- maux de tête
- aggravation d'une affection appelée syndrome cérébral organique. Il s'agit d'une maladie qui affecte votre cerveau et affecte vos capacités mentales telles que la mémoire, la réflexion, l'attention et la perception.
- goût métallique dans la bouche
- sensation de soif ou de déshydratation
- vertige (sensation de tourner)
- décoloration douloureuse des doigts et des orteils, mains et pieds froids
- problèmes de la fonction rénale, des os et de la peau

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Affections gastro-intestinales : nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, anorexie (trouble alimentaire qui entraîne un poids corporel très faible et une obsession pour le poids et ce que vous mangez).	√		
Affections du système nerveux : diminution de la conscience de l'environnement, faiblesse musculaire, somnolence et sensation d'étourdissement (incapacité à penser clairement), mains tremblantes.	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles généraux : soif anormalement accrue et polyurie (volumes d'urine plus importants que d'habitude), fatigue, vertiges.	√		
RARE			
Hyperthyroïdie (taux élevé d'hormones thyroïdiennes) : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles fréquentes et molles, essoufflement, sensation de chaleur et éventuellement sensation d'avoir le cœur qui bat vite, qui palpite ou qui bat fort, sensation de tremblements, augmentation de l'appétit, transpiration excessive, changements de vision, changements menstruels.		√	
INCONNU			
Affections hématologiques et du système lymphatique : numération élevée des globules blancs.		√	
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier.		√	
Affections endocriniennes : problème de thyroïde et affection connue sous le nom de goitre euthyroïdien (hypertrophie de la glande thyroïde), hypothyroïdie (y compris myxœdème) : taux de T ₃ et T ₄ inférieurs et TSH élevés, perte ou prise de poids.		√	
Affections oculaires : vision floue, défaut du champ visuel (tache aveugle, perte partielle de la vision).	√		
Affections gastro-intestinales : bouche sèche, perte d'appétit, goût métallique, vomissements.	√		
Troubles généraux : perte du contrôle total des mouvements du corps, fatigue.	√		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Perte d'appétit, déshydratation.	√		
Hypertrophie de la glande thyroïde (avec ou sans hypothyroïdie) : taux élevé de glucose dans le sang.		√	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : hyperirritabilité musculaire (fasciculations, secousses, mouvements cloniques de membres entiers), gonflement des chevilles ou des poignets.		√	
Affections du système nerveux : tremblements, hyperirritabilité musculaire (fasciculations, contractions musculaires, notamment des muscles faciaux et mouvements cloniques des membres), hypertonie, ataxie, mouvements choréo-athétosiques, réflexes tendineux profonds hyperactifs, symptômes extrapyramidaux incluant dystonie aiguë et parkinsonisme, faiblesse musculaire générale, incontinence urinaire et fécale, troubles de l'élocution, pertes de connaissance, convulsions, atteinte des nerfs crâniens, retard psychomoteur, somnolence, étourdissements, états confusionnels toxiques, agitation, stupeur, coma, acouphènes, hallucinations, troubles de la mémoire, ralentissement du fonctionnement intellectuel, réaction de sursaut, aggravation des syndromes cérébraux organiques, syndromes myasthéniques.		√	
Affections psychiatriques : troubles de l'élocution, état de somnolence, ralentissement ou inhibition de l'activité mentale et physique, état de quasi-inconscience ou d'insensibilité, tendance à dormir, confusion.		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Affections du rein et des voies urinaires : augmentation de l'albumine dans les urines, diminution ou augmentation de la miction (ressemblant à un diabète insipide), glucose dans les urines.		√	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : séchage et amincissement des cheveux, perte de sensation cutanée, acné, inflammation des follicules pileux de la peau, peau anormalement sèche, alopecie et plaques rouges et squameuses qui démangent, le plus souvent sur les genoux, les coudes, le tronc et le cuir chevelu, prurit, ulcères cutanés.	√		
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) (réaction cutanée grave pouvant affecter un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée sévère, desquamation de la peau, gonflement du visage ou des jambes, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation pseudo-grippale, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, soif, mictions moins fréquentes, urines moins abondantes ou urines foncées.		√	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).	√		
Effondrement circulatoire périphérique (le corps est incapable de faire circuler le sang vers les organes) : hypotension artérielle, rythme cardiaque rapide, peau pâle, froide et moite,			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
respiration rapide, état mental confus ou altéré, faiblesse ou étourdissements, perte de conscience. Ceci est très grave et peut entraîner la mort.			
Syndrome encéphalopathique (un trouble neurologique rare) : sensation de faiblesse, somnolence extrême, fièvre, tremblements, confusion, incapacité à rester assis, contractions musculaires involontaires ou mouvements du visage, tremblements ou raideurs musculaires. Peut entraîner des lésions cérébrales permanentes.			√
Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) : constipation, perte de poids, nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit. Peut s'accompagner de courbatures, de somnolence ou de difficultés à dormir, de douleurs osseuses, de pertes de mémoire, de manque de concentration, de dépression ou de maux de tête.		√	
Toxicité du lithium (surdose de 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 trouble, confusion, sensation de désorientation, contractions musculaires, manque de réflexes, mouvements oculaires involontaires (d'un côté à l'autre, de haut en bas ou mouvement circulaire des yeux), convulsions, coma, décès.			√
Problèmes de thyroïde : hypertrophie de la glande thyroïde, variations de poids, fatigue, anxiété ou nervosité, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sèche, constipation ou selles fréquentes et molles, essoufflement, visage bouffi, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières, sensation de chaleur et éventuellement sensation d'avoir un cœur rapide, palpitant ou battant.			
Pseudotumeur cérébrale (augmentation de la pression dans le crâne) : maux de tête intenses, bourdonnements d'oreilles, vision floue, vision double ou brèves périodes de cécité.		√	

Si vous présentez un symptôme ou effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant le page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez les comprimés LITHMAX entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur LITHMAX :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. 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 (<https://www.aapharma.ca/fr/>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent feuillet a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, Unit #1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 01 avril 2025