

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr LITHMAX®**

**Comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée**

**Norme propriétaire**

**300 mg**

**Antimaniaque**

**AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan (Ontario)  
L4K 4N7**

**DATE DE PRÉPARATION :  
20 décembre 2013**

**N° de contrôle : 169765**

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr LITHMAX®

Comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée

Norme propriétaire

300 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antimaniaque

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Bien que le lithium soit utile pour son effet antimaniaque et pour prévenir la récurrence d'épisodes chez des patients qui ont reçu un diagnostic formel de trouble affectif bipolaire, il a très peu, ou pas, d'effet direct sur l'humeur, normale ou anormale.

Le lithium altère le transport du sodium vers les cellules nerveuses et musculaires, déclenche des changements favorables au métabolisme intraneuronal des catécholamines et exerce une action inhibitrice sur la formation intracellulaire d'AMP cyclique. Cependant, le mécanisme biochimique précis de l'action du lithium sur le comportement maniaque demeure en majeure partie inconnu.

La prise d'une préparation de lithium à libération prolongée peut réduire la fréquence des effets secondaires liés à l'absorption du médicament chez les personnes qui sont particulièrement sensibles aux augmentations rapides des concentrations sériques de lithium. Toutefois, la réduction de tels effets ne doit pas être l'unique raison de prescrire le lithium à titre de traitement d'entretien prolongé. Selon les données cliniques obtenues, le principal effet toxique à long terme du lithium sur les reins serait causé par la présence de taux sériques constants de lithium, quoique faibles (comme ceux produits par une dose fractionnée de lithium à libération

immédiate administré en deux ou trois fois) plutôt que par des pics élevés de taux sériques de lithium (comme ceux produits par une dose quotidienne unique de lithium à libération immédiate). Il semble que les taux sériques constants ne permettent pas aux reins de se régénérer durant une période de quasi-absence du médicament dans l'organisme. Par conséquent, le maintien à long terme des taux sériques relativement constants de lithium au cours de la journée, qui tend à résulter de l'administration biquotidienne de préparations à libération prolongée, ou de l'administration de multiples doses quotidiennes de préparations à libération immédiate, peut ne pas être souhaitable.

### Pharmacocinétique

Le lithium est principalement excrété dans l'urine, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures. La clairance rénale du lithium a tendance à être remarquablement constante chez un même individu, mais diminue avec l'âge ou lorsque l'apport en sodium est réduit. La dose nécessaire pour maintenir une concentration sérique donnée de lithium varie selon la capacité des reins d'excréter le lithium. Toutefois, comme l'excrétion rénale du lithium peut varier grandement d'une personne à l'autre, la dose doit être ajustée pour chaque patient. Il a été indiqué que les concentrations de lithium demeuraient plus élevées durant la phase maniaque aiguë chez de nombreux patients, mais des études récentes n'ont pas confirmé de différence manifeste quant aux profils d'excrétion; cependant, les patients qui sont dans un état maniaque semblent avoir une tolérance accrue au lithium.

### Biodisponibilité comparative

Trois études de biodisponibilité comparative ont été réalisées chez des volontaires en bonne santé, l'une après un jeûne, l'une sans jeûne et l'une à l'état d'équilibre. La vitesse et le degré

d'absorption du lithium ont été mesurés, puis comparés suivant l'administration par voie orale de comprimés LITHMAX<sup>®</sup> ou Duralith<sup>®</sup> en 2 doses de 300 mg (études après un jeûne et sans jeûne) ou de comprimés LITHMAX<sup>®</sup> ou Duralith<sup>®</sup> en 1 dose de 300 mg (étude à l'état d'équilibre). Les résultats obtenus d'après les données mesurées sont présentés dans les trois tableaux suivants.

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Carbonate de lithium à libération prolongée (dose : 2 x 300 mg)				
D'après les données mesurées/patients à jeun En fonction des paramètres suivants du lithium				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance à 95 % (%)**
	Lithmax®	Duralith®†		
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	46,1 47,6 (25)	42,2 43,2 (22)	109,2	99,5 – 119,9
ASC <sub>0-72</sub> (µg.h/mL)	51,8 52,5 (17)	46,0 46,5 (16)	112,8	104,6 – 121,7
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	51,3 53,0 (26)	46,8 48,1 (23)	109,6	100,3 – 119,8
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1,98 2,01 (17)	1,92 1,93 (14)	103,4	96,3 – 111,0
T <sub>max</sub> * (h)	5,04 (19)	4,21 (21)		
t <sub>½</sub> * (h)	20,5 (21)	20,9 (21)		
* Moyennes arithmétiques (% CV).				
** Valeur calculée d'après la méthode d'estimation par les moindres carrés.				
† Duralith® est commercialisé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) Canada.				

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Carbonate de lithium à libération prolongée (dose : 2 x 300 mg) D'après les données mesurées/patients nourris En fonction des paramètres suivants du lithium				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance à 95 % (%)**
	Lithmax®	Duralith®†		
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	54,3 54,6 (12)	52,4 53,3 (17)	103,5	99,7 – 107,5
ASC <sub>0-72</sub> (µg.h/mL)	54,3 54,6 (12)	54,1 54,5 (12)	101,9	99,8 – 104,1
ASC <sub>I</sub> (µg.h/mL)	59,8 60,2 (12)	58,5 59,4 (16)	102,2	98,6 – 106,0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2,86 2,97 (28)	2,62 2,70 (26)	109,5	99,1 – 121,0
T <sub>max</sub> * (h)	5,29 (28)	5,13 (38)		
t <sub>1/2</sub> * (h)	21,8 (13)	22,6 (13)		

\* Moyennes arithmétiques (% CV).  
\*\* Valeur calculée d'après la méthode d'estimation par les moindres carrés.  
† Duralith® est commercialisé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) Canada.

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Carbonate de lithium à libération prolongée (dose : 1 x 300 mg toutes les 12 heures durant 7 jours) D'après les données mesurées – À l'état d'équilibre En fonction des paramètres suivants du lithium				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance à 95 % (%)**
	Lithmax®	Duralith®†		
ASC <sub>T</sub> (µg.h/mL)	34,5 35,1 (18)	32,5 33,1 (18)	106,1	101,7 – 110,7
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,46 3,52 (16)	3,33 3,37 (16)	104,1	100,1 – 108,3
C <sub>min</sub> (µg/mL)	2,16 2,23 (24)	2,02 2,08 (24)	107,1	101,1 – 113,4
T <sub>max</sub> * (h)	3,52 (19)	3,57 (19)		
Variation* (%)	45,2 (22)	48,3 (22)		

\* Moyennes arithmétiques (% CV).  
\*\* Valeur calculée d'après la méthode d'estimation par les moindres carrés.  
† Duralith® est commercialisé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) Canada.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

LITHMAX® (comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée) est indiqué dans le traitement au lithium des épisodes maniaques du trouble maniaco-dépressif. Le traitement d'entretien s'est révélé utile pour prévenir la récurrence ou réduire la fréquence des épisodes subséquents chez des patients bipolaires (ayant des antécédents d'épisodes maniaques).

Les symptômes typiques de l'épisode maniaque, dans le trouble affectif bipolaire, incluent la logorrhée, l'hyperactivité motrice, un besoin de sommeil diminué, la fuite des idées, les idées de grandeur ou un piètre jugement, l'agressivité et une hostilité possible. Administré à un patient

qui vit un épisode maniaque, le lithium peut produire une normalisation des symptômes après 1 à 3 semaines.

### **CONTRE-INDICATIONS**

LITHMAX® (comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée) ne doit généralement pas être prescrit aux patients qui présentent d'importantes lésions cérébrales, une maladie rénale ou cardiovasculaire importante, une débilité ou une déshydratation grave et une déplétion sodique, ni aux patients qui prennent des diurétiques, car le risque de toxicité du lithium est très élevé chez ces patients. Dans certains cas, un traitement au lithium peut être instauré chez un patient dont la maladie psychiatrique représente un danger pour sa vie et qui ne répond pas à d'autres interventions, mais on doit faire preuve d'une extrême prudence et réaliser une évaluation médicale approfondie, orienter le patient vers les spécialistes appropriés selon le risque qu'il présente et procéder à la détermination quotidienne des concentrations sériques de lithium et à l'ajustement de la dose tolérée par le patient. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient.

### **MISES EN GARDE**

LA TOXICITÉ DU LITHIUM EST ÉTROITEMENT LIÉE AUX CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE CETTE SUBSTANCE ET PEUT SURVENIR À DES DOSES PROCHES DES DOSES THÉRAPEUTIQUES. ON DOIT AVOIR ACCÈS À DES INSTALLATIONS QUI PERMETTENT LE DOSAGE RAPIDE ET EXACT DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE LITHIUM AVANT D'INSTAURER UN TRAITEMENT AVEC CE DERNIER.

La tolérance au lithium est plus élevée durant la phase maniaque aiguë et diminue à mesure que les symptômes maniaques s'estompent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Fonction rénale altérée

Le traitement à long terme au lithium est fréquemment associé à une diminution de la capacité de concentration rénale et à l'apparition d'une soif, d'une polyurie, d'une nycturie, d'un gain pondéral et de résultats anormaux aux épreuves de la fonction rénale se manifestant parfois par des taux de glucose indiquant un diabète insipide néphrogénique. De tels cas doivent faire l'objet d'une prise en charge énergique afin d'éviter la déshydratation causée par la rétention de lithium et la toxicité de ce dernier. Des données probantes laissent présumer que, dans la plupart des cas, l'altération de la fonction rénale durant le traitement à long terme au lithium ne serait que partiellement réversible à l'arrêt du traitement.

AFIN DE PRÉVENIR LA TOXICITÉ RÉNALE ET LES AUTRES EFFETS TOXIQUES DU TRAITEMENT AU LITHIUM À LONG TERME, ON DOIT ÉTABLIR UN DIAGNOSTIC CONFIRMÉ DE TROUBLE BIPOLAIRE MANIACO-DÉPRESSIF ET PROCÉDER À UN DÉPISTAGE MINUTIEUX DE TOUTE MALADIE PRÉEXISTANTE, PARTICULIÈREMENT TOUTE MALADIE RÉNALE; À LA DÉTERMINATION DE LA DOSE EFFICACE LA PLUS FAIBLE SUR LE PLAN CLINIQUE PAR LE DOSAGE DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES NORMALISÉES DE LITHIUM SUR 12 HEURES; À LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT AU MOYEN DU DOSAGE DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE LITHIUM ET DE L'ÉVALUATION CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE EN VUE DE DÉCELER LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES OU LES SIGNES D'INTOXICATION AU LITHIUM; À UN SUIVI ÉTROIT DES PATIENTS À RISQUE; AU MAINTIEN DU TRAITEMENT À LONG TERME AU LITHIUM UNIQUEMENT LORSQUE LA RÉPONSE CLINIQUE A ÉTÉ CLAIREMENT ÉTABLIE; ET À L'AJUSTEMENT DU SCHÉMA POSOLOGIQUE ET DE LA PRÉPARATION PRESCRITE DE MANIÈRE À PROCURER DES PÉRIODES TEMPORAIRES DE PLUS FAIBLES CONCENTRATIONS DE LITHIUM POSSIBLE DANS LES REINS.

Des cas de glomérulosclérose et de fibrose interstitielle, de même que de lésion tubulaire, ont été signalés chez des patients suivant un traitement à long terme au lithium.

Une analyse d'urine courante et d'autres tests peuvent être utilisés pour évaluer la fonction tubulaire (p. ex. gravité ou osmolalité urinaire spécifique ou volume d'urine sur 24 heures) et la fonction glomérulaire (p. ex. taux de créatinine sérique ou clairance de la créatinine) au moment d'évaluer la fonction rénale préthérapeutique ou suivant l'instauration du traitement au lithium.

DURANT LE TRAITEMENT AU LITHIUM, DES CHANGEMENTS PROGRESSIFS OU SOUDAINS DANS LA FONCTION RÉNALE, MÊME DANS LA PLAGE DES VALEURS NORMALES, INDIQUENT QU'IL FAUT RÉÉVALUER LE TRAITEMENT, Y COMPRIS LA DOSE ET LA FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DU LITHIUM, AINSI QUE LE RAPPORT RISQUES-BIENFAITS DU TRAITEMENT À LONG TERME AU LITHIUM.

#### Utilisation chez la femme apte à procréer et la femme enceinte

Les données du registre des naissances indiquent une augmentation des anomalies cardiaques et autres, particulièrement de la maladie d'Ebstein; des cas de diabète insipide néphrogénique, de goitre euthyroïdien et d'hypoglycémie ont été observés chez les enfants de femmes qui avaient pris du lithium durant leur grossesse. Par conséquent, le lithium ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer ni aux femmes enceintes, sauf s'il ne peut être remplacé par un autre traitement approprié et si, selon le jugement du médecin, les bienfaits attendus l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE – Études sur la reproduction).

### Utilisation chez la femme qui allaite

Le lithium est excrété dans le lait maternel. Les femmes qui suivent un traitement au lithium ne doivent pas allaiter, sauf dans des circonstances rares et inhabituelles où le médecin croit que les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour l'enfant.

### Utilisation chez les enfants

Aucune information concernant l'innocuité et l'efficacité du lithium chez les enfants de moins de 12 ans n'étant actuellement disponible, il n'est pas recommandé de prescrire des comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée aux patients de ce groupe d'âge.

### Anomalies parathyroïdiennes :

Selon un examen systématique et une méta-analyse, environ 10 % des patients recevant un traitement au lithium à long terme pourraient présenter une hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie. Il faut donc envisager la réalisation de tests visant à déterminer le taux sérique de calcium et, si nécessaire, le taux sérique de parathormone.

## **PRÉCAUTIONS**

AFIN DE MAXIMISER LES BIENFAITS, DE RÉDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES ET DE DIMINUER LE PLUS POSSIBLE LES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT AU LITHIUM, IL EST ESSENTIEL DE FOURNIR AUX PATIENTS ET AUX MEMBRES DE LEUR FAMILLE DE L'INFORMATION ADÉQUATE CONCERNANT LE SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE ET LES MESURES DE CONTRÔLE NÉCESSAIRES DURANT LE TRAITEMENT, DE MÊME QU'UNE EXPLICATION DES BIENFAITS ATTENDUS ET DES EFFETS SECONDAIRES IMMÉDIATS ET À LONG TERME LES PLUS COURANTS. DES DOCUMENTS

D'INFORMATION APPROPRIÉS DOIVENT ÊTRE REMIS AUX PATIENTS AFIN DE COMPLÉTER L'INFORMATION COMMUNIQUÉE VERBALEMENT.

On doit informer les patients externes et les membres de leur famille qu'il faut cesser de prendre les comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée et communiquer avec le médecin en cas de signes cliniques d'intoxication au lithium tels la diarrhée, les vomissements, les tremblements, une ataxie légère, une somnolence ou une faiblesse musculaire. En outre, comme le lithium peut altérer les facultés mentales et(ou) les capacités physiques, il faut aviser les patients de ne pas s'adonner à des activités qui nécessitent une vigilance (p. ex. la conduite automobile ou l'opération de machinerie).

Les troubles thyroïdiens sous-jacents préexistants ne constituent pas nécessairement une contre-indication au traitement au lithium; en présence d'une hypothyroïdie préexistante, une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne durant la période de stabilisation du traitement au lithium ainsi que durant le traitement d'entretien subséquent permet de corriger les changements qui surviennent aux paramètres thyroïdiens, le cas échéant. Si l'hypothyroïdie se manifeste durant la période de stabilisation du traitement au lithium ou durant le traitement d'entretien subséquent, un traitement thyroïdien supplémentaire peut être administré.

Le lithium diminue la réabsorption du sodium par les tubules rénaux, ce qui peut entraîner une déplétion sodique. Par conséquent, le patient doit absolument adopter une alimentation normale, incluant un apport adéquat en sel, et boire une quantité adéquate de liquide (2 500 à 3 000 mL), du moins pendant la période de stabilisation initiale. Une réduction de la tolérance au lithium a été observée suivant une transpiration abondante ou une diarrhée. En présence de ces réactions, il faut administrer un supplément de liquide et de sel. Outre la transpiration et la

diarrhée, une infection concomitante, accompagnée d'une fièvre élevée, peut aussi commander la réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement.

### **Interactions médicamenteuses**

#### Emploi concomitant d'halopéridol et de lithium

Une encéphalopathie qui rappelle le syndrome neuroleptique malin (caractérisé par une faiblesse, une léthargie, de la fièvre, des tremblements, de la confusion, des symptômes extrapyramidaux, une leucocytose et une élévation des taux d'enzymes sériques, de l'azote uréique du sang et de la glycémie à jeun) suivie d'une lésion cérébrale irréversible a été observée chez quelques patients traités au lithium en concomitance avec de l'halopéridol.

Aucune relation causale entre ces événements et l'administration concomitante du lithium et de l'halopéridol n'a été clairement établie; cependant, les patients qui reçoivent ce traitement concomitant doivent être surveillés étroitement afin de déceler des signes précoces de toxicité neurologique, comme la rigidité et(ou) l'hyperpyrexie, et le traitement doit être immédiatement abandonné à l'apparition de tels signes.

#### Emploi concomitant de phénothiazines et de lithium

Des interactions pharmacocinétiques et une toxicité clinique ont été décrites en rapport avec l'emploi concomitant de ces agents. Des réductions des taux plasmatiques de chlorpromazine provoquées par le lithium, des augmentations du recaptage du lithium par les érythrocytes provoquées par les phénothiazines et des augmentations de l'excrétion rénale du lithium provoquées par la chlorpromazine ont été observées. Des cas occasionnels de neurotoxicité clinique ont été signalés, laquelle est plus susceptible de survenir avec la thioridazine qu'avec

les autres phénothiazines administrées en concomitance avec le lithium. En conséquence, le clinicien doit rester à l'affût d'une altération de la réponse à l'un ou l'autre de ces deux agents utilisés en concomitance et de la réponse suivant le retrait de l'un des deux agents.

#### Autres considérations

L'action des agents bloquants neuromusculaires peut être prolongée chez les patients qui prennent du lithium. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque cette association médicamenteuse est utilisée. L'omission temporaire de quelques doses de lithium peut réduire le risque d'interaction.

L'indométacine s'est révélée accroître de 30 à 59 % les taux plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Des données indiquent aussi que d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent avoir des effets similaires. Lorsque de tels traitements concomitants sont utilisés, il est recommandé de surveiller plus fréquemment les taux plasmatiques de lithium.

Selon certains rapports, l'emploi concomitant de méthildopa ou de tétracycline peut accroître le risque de toxicité du lithium.

L'emploi concomitant du lithium et de la carbamazépine ou de la phénytoïne peut entraîner une augmentation du risque de toxicité pour le système nerveux central.

L'administration d'aminophylline ou de théophylline aux patients traités au lithium peut nécessiter une augmentation de la dose de lithium afin de maintenir l'effet psychotrope.

Chez les patients stabilisés au moyen d'un traitement au lithium qui reçoivent un diurétique thiazidique, il peut être nécessaire de réduire la dose de lithium afin d'éviter une accumulation

de la molécule et une intoxication, étant donné que les diurétiques thiazidiques réduisent souvent la clairance rénale du lithium de 20 à 40 %. Le furosémide semble moins susceptible d'altérer la clairance du lithium.

Troubles parathyroïdiens : Une hypercalcémie avec ou sans hyperparathyroïdie a été signalée chez des patients recevant un traitement au lithium. Il faut donc envisager la réalisation de tests visant à déterminer le taux sérique de calcium et, si nécessaire, le taux sérique de parathormone.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des effets secondaires légers peuvent survenir même lorsque les taux sériques de lithium demeurent sous la valeur de 1 mEq/L. Les effets secondaires les plus fréquents sont les symptômes initiaux produits après l'absorption, que l'on croit être associés à l'augmentation rapide des taux sériques de lithium. Ils comprennent la nausée, la douleur abdominale, les vomissements, la diarrhée, le vertige, la faiblesse musculaire, la somnolence et un sentiment d'hébétéude, et ils disparaissent souvent une fois le traitement stabilisé. Les effets indésirables les plus courants et persistants sont de légers tremblements des mains (qui diffèrent des tremblements en réaction aux agents antiparkinsoniens) et, parfois, une fatigue, une soif et une polyurie (toxicité rénale). Ces effets peuvent s'estomper avec le temps malgré la poursuite du traitement ou suivant une réduction temporaire de la dose ou l'interruption du traitement. S'ils persistent, il faut réduire la dose ou interrompre le traitement au lithium et réévaluer la démarche thérapeutique.

Des réactions d'intoxication légères à modérées peuvent se produire à des taux de lithium de 1,5 à 2 mEq/L, et des réactions d'intoxication modérées à graves à des taux supérieurs à

2 mEq/L. Des lésions neurologiques permanentes suivant une exposition à des concentrations toxiques de lithium ont été signalées.

Un certain nombre de patients peuvent présenter une accumulation de lithium durant la phase initiale du traitement, laquelle peut atteindre un niveau toxique et nécessiter l'arrêt immédiat de celui-ci. Certains patients âgés dont la clairance rénale du lithium est réduite peuvent aussi présenter divers degrés d'intoxication à cette substance, et nécessiter ainsi une réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement. Cependant, les manifestations toxiques chez les patients qui présentent une clairance rénale normale semblent survenir selon une séquence plutôt proportionnelle aux taux sériques de lithium. Les symptômes gastro-intestinaux, qui apparaissent en premier, sont généralement transitoires. De légers tremblements des mains peuvent persister tout au long du traitement. Une soif accentuée et une polyurie peuvent être suivies d'une somnolence croissante, d'une ataxie, d'un tinnitus et d'une vision floue, indiquant un début d'intoxication. Les symptômes suivants peuvent survenir à mesure que l'intoxication s'intensifie : confusion, désorientation croissante, secousses musculaires, hyperréflexie, nystagmus, crises pseudo-épileptiques, diarrhée, vomissements et, au final, coma et mort.

Les réactions d'intoxication suivantes qui ont été signalées semblent être liées aux taux sériques de lithium, y compris aux taux situés dans la plage thérapeutique.

### Neuromusculaire

Tremblements, hyperirritabilité musculaire (fasciculations, secousses musculaires, mouvements cloniques des membres), ataxie, mouvements choréo-athétosiques, hyperréactivité des réflexes tendineux profonds.

### Système nerveux central

Éclipses mentales, crises pseudo-épileptiques, trouble de l'élocution, étourdissement, vertige, incontinence urinaire ou fécale, somnolence, ralentissement psychomoteur, agitation, confusion, stupeur, coma.

### Cardiovasculaire

Arythmie cardiaque, hypotension, collapsus circulatoire périphérique.

### Gastro-intestinal

Anorexie, nausée, vomissements, diarrhée.

### Génito-urinaire

Albuminurie, oligurie, polyurie, glycosurie.

### Dermatologique

Assèchement ou amincissement des cheveux, insensibilité de la peau, acné, folliculite chronique, xérose cutanée, alopecie et exacerbation du psoriasis.

### Système nerveux autonome

Vision floue, sécheresse buccale.

### Anomalies thyroïdiennes

Goitre euthyroïdien et(ou) hypothyroïdie (y compris myxœdème) accompagnés de taux de T<sub>3</sub> et de T<sub>4</sub> inférieurs et de taux de TSH élevés. Recaptage de l'iode<sup>131</sup> potentiellement élevé. En moyenne, de 5 à 15 % des patients qui suivent un traitement à long terme au lithium présentent des signes cliniques ou des taux sériques d'hormone altérés (voir PRÉCAUTIONS).

Paradoxalement, de rares cas d'hyperthyroïdie ont été signalés.

### Changements à l'EEG

Ralentissement et élargissement diffus du spectre de fréquences, potentialisation et désorganisation du rythme naturel.

### Changements à l'ECG

Aplatissement, isoélectrification ou inversion réversibles des ondes T.

### Divers

Fatigue, léthargie, scotome transitoire, déshydratation, perte pondérale, tendance à dormir.

### Réactions fréquentes diverses non liées à la dose

Changements électroencéphalographiques et électrocardiographiques transitoires, leucocytose, céphalées, goitre diffus non toxique accompagné ou non d'hypothyroïdie, hyperglycémie transitoire, prurit généralisé accompagné ou non d'éruptions cutanées, ulcères cutanés, albuminurie, aggravation du syndrome cérébral organique, gain pondéral excessif, enflure

œdémateuse des chevilles ou des poignets, soif intensifiée ou polyurie pouvant parfois ressembler aux symptômes du diabète insipide et goût métallique.

Un seul cas de décoloration douloureuse des doigts et des orteils et de sensation de froid aux extrémités apparues le premier jour du traitement au lithium a été signalé. Le mécanisme responsable de l'apparition de ces symptômes (rappelant ceux de la maladie de Raynaud) est inconnu. Ces derniers ont disparu suivant l'interruption du traitement.

#### Effets graves du traitement à long terme

En plus des autres effets indésirables possibles, la principale préoccupation quant aux effets à long terme du traitement au lithium touche la fonction rénale, la thyroïde, les parathyroïdes, les os et la peau.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE**

Les concentrations toxiques de lithium s'approchent des concentrations thérapeutiques. Il importe donc d'aviser les patients et les membres de leur famille de rester à l'affût des premiers symptômes du surdosage, puis d'interrompre la prise des comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée et de communiquer avec le médecin s'ils décèlent ces symptômes. Les premiers signes d'intoxication, décrits dans la section EFFETS INDÉSIRABLES, peuvent se manifester à des taux sériques de lithium inférieurs à 2 mEq/L et se résorbent généralement suivant la réduction de la dose. L'intoxication au lithium peut être précédée de l'apparition ou de l'aggravation des symptômes suivants : torpeur, somnolence, léthargie, tremblements grossiers ou secousses musculaires, perte d'appétit, vomissements et diarrhée. En présence de ces symptômes, on doit interrompre immédiatement le traitement et procéder à une réévaluation

clinique minutieuse de la prise en charge de la maladie. Les signes et les symptômes de l'intoxication au lithium ont été décrits dans la section EFFETS INDÉSIRABLES.

### Traitement

On ne connaît aucun antidote spécifique à utiliser en cas d'intoxication au lithium. Les premiers symptômes d'intoxication au lithium peuvent généralement être traités en réduisant la dose ou en interrompant le traitement durant une période de 24 à 48 heures avant de le réinstaurer à une dose inférieure. Dans les cas d'intoxication grave au lithium, le tout premier objectif thérapeutique consiste à éliminer les ions lithium de l'organisme des patients et à offrir des soins de soutien.

Le traitement recommandé comprend : 1) le lavage gastrique, 2) la correction du déséquilibre liquidien et électrolytique et 3) la régulation de la fonction rénale. L'urée, le mannitol et l'aminophylline produisent tous une augmentation importante de l'excrétion du lithium.

L'hémodialyse est une méthode rapide et efficace de retirer les ions lithium de l'organisme de patients qui présentent une intoxication grave. Un traitement antiinfectieux prophylactique, une radiographie pulmonaire ordinaire et le maintien d'une respiration adéquate sont essentiels.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### Sélection des patients et approche de traitement au lithium

L'issue du traitement au lithium est largement tributaire de la nature et de l'évolution de la maladie plutôt que des symptômes. Les patients auxquels on prescrit un traitement à long terme doivent avoir reçu un diagnostic formel de trouble affectif primaire, maladie pour laquelle les effets stabilisateurs du lithium se sont révélés utiles. Parmi les caractéristiques le plus

constamment associées à la réponse au traitement au lithium chez les patients atteints d'un trouble affectif primaire, on compte la bonne qualité des périodes de rémission accompagnées d'un bon état fonctionnel et d'une absence de symptômes importants durant les intervalles sans médicament entre les épisodes précédents de la maladie; la faible fréquence des épisodes, typiquement un ou deux (mais pas plus de trois ou quatre) par année; et une symptomatologie correspondant aux critères exacts du trouble affectif primaire (DSM-III; critères d'établissement du diagnostic) durant les épisodes aigus.

La sélection des candidats au traitement au lithium doit inclure au minimum l'anamnèse et l'examen physique particulièrement axé sur l'appareil urinaire, le système cardiovasculaire, les voies digestives, le système endocrinien, le système nerveux central et la peau. Elle doit aussi inclure la mesure du volume des urines recueillies sur 24 heures, le dosage de la créatinine sérique, la mesure du poids, un ECG et peut-être le dosage des électrolytes et de la TSH, et, pour le traitement de longue durée, la mesure de la clairance de la créatinine et une épreuve de concentration urinaire. D'autres examens et épreuves doivent être réalisés selon le cas. La surveillance du traitement au lithium doit inclure, lors de chaque visite de suivi, la détermination de l'état mental, l'examen physique, la mesure du poids, le dosage des concentrations sériques de lithium sur 12 heures et la vérification de l'observance du traitement et de la survenue d'effets secondaires. Elle doit aussi inclure le dosage des concentrations sériques de créatinine tous les 2 mois, le dosage des concentrations plasmatiques de l'hormone thyroïdienne et de la TSH tous les 6 à 12 mois (particulièrement chez les femmes), de même qu'une attention constante aux fonctions rénale et thyroïdienne au moyen de la répétition des épreuves préthérapeutiques, selon la fréquence requise. De plus, il faut envisager la vérification du taux sérique de calcium avant le début du traitement, après 6 mois, et tous les ans par la suite pendant le traitement à long terme.

L'objectif thérapeutique principal consiste à déterminer la dose de lithium quotidienne qui sera efficace et sans danger à l'aide du dosage des concentrations sériques normalisées de lithium sur 12 heures, stabilisées dans la plage thérapeutique, laquelle sera aussi élevée qu'il sera nécessaire pour assurer l'efficacité du traitement et produire le moins d'effets secondaires importants possible pour le patient. Au départ, on doit prescrire deux doses quotidiennes, au moins jusqu'à ce que la dose quotidienne totale soit déterminée. Le second objectif thérapeutique consiste à déterminer la dose optimale, qui doit être aussi faible que possible, tout en offrant une protection contre la récurrence des épisodes. Durant le suivi, il peut être nécessaire de diminuer la dose afin de réduire au minimum les effets indésirables, et un changement de préparation de lithium et(ou) de la fréquence posologique, soit en multipliant les prises ou en ramenant les prises à une seule fois par jour, peut être nécessaire pour réduire les effets indésirables liés à l'absorption ou éliminer la possibilité d'une intoxication rénale soupçonnée. Quoique recommandé par des experts en la matière, le traitement intermittent au lithium chez des patients soigneusement sélectionnés ne doit être instauré qu'avec une grande prudence au moyen d'un plan de soins rigoureusement défini. La collaboration des patients et des membres de leur famille est nécessaire tout au long du traitement.

Avant de décider d'instaurer un traitement au lithium à long terme, on doit absolument s'assurer que le patient a nettement répondu à un cycle de traitement stabilisateur au lithium et que le risque d'un tel traitement est acceptable. Le maintien d'un traitement au lithium chez un patient qui n'y répond pas constitue un risque inacceptable. La décision d'instaurer un traitement au lithium à long terme peut être prise durant un essai thérapeutique limité pendant lequel une réévaluation fréquente de l'issue est réalisée. Cette décision doit reposer sur la réévaluation de facteurs parmi les suivants : confirmation rigoureuse du diagnostic de trouble affectif primaire, état clinique du patient, effets secondaires du traitement au lithium éprouvés par le patient et réponse du patient au traitement. L'évaluation de la réponse du patient au traitement doit

reposer uniquement sur les constats qui établissent formellement que le traitement prévient la récurrence des épisodes de la maladie durant une période d'essai raisonnable, mais peut être accompagnée par la détermination des facteurs prédictifs de la réponse précédemment décrits. On doit tout faire pour exclure les patients qui présentent une fausse réponse et une fausse non-réponse. On doit aussi garder à l'esprit que les patients qui ne répondent pas au traitement sont plus susceptibles d'éprouver des effets indésirables du lithium.

### Épisode maniaque aigu

La dose thérapeutique du traitement de l'épisode maniaque aigu doit être dictée avant tout par l'état clinique du patient. Elle doit être individualisée pour chaque patient selon les taux sanguins et la réponse clinique. Les patients ayant des épisodes maniaques ont généralement besoin de taux sériques de lithium supérieurs à 1 mEq/L; et la dose doit être ajustée de manière à obtenir des taux sériques allant de 1 à 1,5 mEq/L (dans des échantillons de sang recueillis avant la première dose de lithium de la journée).

Chez les adultes bons candidats au traitement qui présentent une bonne fonction rénale, la dose de départ suggérée pour traiter un épisode maniaque aigu se situe entre 1 200 et 1 800 mg (environ 50 mEq/L) pris en 2 fois à 12 heures d'intervalle. Compte tenu de la grande variabilité individuelle de l'excrétion rénale du lithium, on suggère de prescrire une dose de départ de 600 à 900 mg/jour, puis de porter la dose à 1 200 à 1 800 mg/jour, administrée en 2 fois, le deuxième jour.

Selon l'état clinique du patient, la dose de départ doit être ajustée pour produire les taux sériques de lithium souhaités. Il faut aussi tenir compte du poids du patient pour déterminer la dose de départ. Le lithium doit être utilisé avec prudence et à doses réduites chez le patient

âgé, généralement de 600 à 1 200 mg/jour ou moins, après avoir donné une dose de départ plus faible (voir aussi MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). On doit toujours contrôler rigoureusement et fréquemment les taux sériques de lithium en début de traitement et les surveiller régulièrement par la suite afin de s'assurer qu'ils ne dépassent pas 1,5 mEq/L.

### Traitement d'entretien

Une fois l'épisode maniaque aigu maîtrisé, généralement en une semaine, la dose doit rapidement être réduite de manière à obtenir des taux sériques se situant entre 0,6 et 1,2 mEq/L, puisque des données probantes indiquent une tolérance réduite au lithium à ce moment. La dose moyenne suggérée lorsque l'épisode maniaque aigu est maîtrisé est de 900 mg/jour (environ 25 mEq) administrés en une seule fois au coucher, et la plage thérapeutique s'étend généralement de 600 à 1 200 mg/jour. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante dans les 14 jours, le traitement au lithium doit être abandonné. Lorsque la crise maniaque est maîtrisée, l'administration de lithium doit se poursuivre durant toute la durée prévue de la phase maniaque, car le retrait précoce du lithium peut mener à récurrence. Le traitement au lithium à long terme s'est révélé utile pour prévenir la récurrence des épisodes de la maladie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Sélection des patients et approche de traitement au lithium). Il est essentiel d'effectuer une supervision clinique et de surveiller les taux sériques de lithium durant le traitement (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Dans les cas de traitement d'entretien sans complications durant la rémission, ces taux doivent être vérifiés au moins tous les 2 mois.

Les patients anormalement sensibles au lithium peuvent présenter des signes d'intoxication à des taux sériques de 1,0 à 1,4 mEq/L. Comme les patients âgés répondent souvent à des

doses faibles, ils peuvent présenter des signes d'intoxication à des taux sériques normalement bien tolérés par d'autres patients.

**Les comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée doivent être avalés en entier ou coupés en deux. Ils ne doivent être ni mâchés ni écrasés.**

Remarque : Les échantillons de sang pour le dosage du lithium dans le sérum doivent être recueillis avant la prochaine dose, au moment où les concentrations de lithium sont relativement stables (c.-à-d. 10 à 14 heures après la dose précédente de lithium). L'évaluation du patient ne doit pas reposer uniquement sur les taux sériques de lithium. Une évaluation adéquate doit comprendre la détermination de l'état clinique du patient et l'étude des résultats d'analyses de laboratoire.

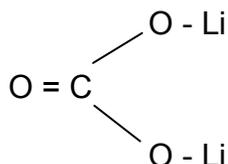
## RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Carbonate de lithium

Nom chimique : Acide carbonique, sel de dilithium

Structure chimique :



Formule moléculaire :  $\text{Li}_2\text{CO}_3$

Poids moléculaire : 73,89

Description : Poudre granulaire blanche, inodore, légèrement soluble dans l'eau et très légèrement soluble dans l'alcool qui se dissout avec effervescence dans l'acide dilué. Le papier tournesol saturé de la solution démontre l'alcalinité de la substance.

### Composition

En plus du carbonate de lithium, chaque comprimé à libération prolongée contient les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthyl cellulose et stéarate de magnésium.

### Recommandations concernant la stabilité et l'entreposage

Les comprimés LITHMAX<sup>®</sup> doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

### **PRÉSENTATION**

LITHMAX<sup>®</sup> (comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée) : Les comprimés sont ronds, blancs, rainurés, à surface plane et à bords biseautés; ils portent les inscriptions gravées « LIT » et « 300 » sur un côté et sont lisses sur l'autre, et contiennent chacun 300 mg de carbonate de lithium. Offert en bouteilles de 100 comprimés. Le carbonate de lithium est un médicament délivré sur ordonnance.

### **PHARMACOLOGIE**

L'ingrédient actif dans les comprimés LITHMAX<sup>®</sup> est le carbonate de lithium.

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

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

Les études à l'état d'équilibre réalisées indiquent que le lithium peut produire une diurèse transitoire accompagnée d'une augmentation de l'excrétion du sodium et du potassium. Une période d'équilibre ou de légère rétention peut suivre, mais une polyurie persistante peut survenir chez certains patients. Des données probantes laissent à penser que les doses thérapeutiques de lithium provoquent une diminution du sodium échangeable en 24 heures. Des études métaboliques longitudinales ont démontré une rétention cumulative du lithium chez certains patients sans élévation marquée des concentrations plasmatiques de lithium, indiquant une rétention intracellulaire possible du lithium. Selon certaines données probantes, le lithium pourrait influencer sur le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

Des données indiquent aussi que le lithium produirait une altération du métabolisme de la norépinéphrine par O-méthylation qui emprunterait plutôt la voie de la désamination intraneuronale, comme en témoignent la diminution des taux de normétanéphrine et l'augmentation des taux de catéchols désaminés observés dans le cadre des études réalisées chez les animaux. Cela laisse à penser que le lithium pourrait réduire les taux de norépinéphrine disponible pour les récepteurs adrénergiques du SNC. Il semblerait, toutefois, que cette action ne soit pas propre au lithium. Le lithium peut aussi altérer le métabolisme d'autres monoamines comme la sérotonine.

Des altérations de l'ECG ont été observées avec le lithium tant chez les animaux que chez les humains.

Le mécanisme par lequel le lithium maîtrise les épisodes maniaques et exerce peut-être un effet sur les états associés aux troubles affectifs n'est pas encore élucidé.

Contrairement à d'autres antimaniaques, le lithium n'est doté d'aucune propriété sédative générale. Des données de recherche indiquent cependant que le lithium altère le transport du sodium et qu'il pourrait entraver le mécanisme d'échange ionique et la conduction nerveuse. On croit que les métabolismes liquidien et électrolytique sont altérés dans les troubles affectifs, et l'action thérapeutique du lithium pourrait être associée à ce phénomène. De plus, il a été indiqué que le lithium pourrait réduire les taux de norépinéphrine aux sites de réception critiques du cerveau où l'on présume que les taux de catécholamine augmentent durant les épisodes maniaques.

### Études spéciales

1. Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée évaluant de multiples doses de lithium, des comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée administrés 2 f.p.j. ont été substitués au lithium ordinaire administré 3 f.p.j. durant 5 jours, selon la même dose totale quotidienne, à des patients atteints de manie préalablement stabilisés au moyen de doses thérapeutiques optimales de lithium à libération ordinaire. Selon les résultats de cette étude, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques sur 24 heures des comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée correspondait à 90 % de l'ASC des concentrations plasmatiques de lithium à libération ordinaire. La concentration maximale de lithium à libération ordinaire était de 10 à 20 % plus élevée que celle des comprimés de lithium à libération prolongée ( $p < 0,01$ ), et le temps requis pour atteindre la concentration maximale était plus long avec les comprimés à libération prolongée ( $p < 0,01$ ) qu'avec le produit à libération ordinaire. La variabilité des concentrations plasmatiques sur 24 heures était significativement plus importante (~ 40 %) avec le produit à libération ordinaire qu'avec les comprimés à libération prolongée (le rapport moyen des plages étant de 1,428:1;  $p < 0,01$ ).

En outre, le nombre d'heures de la période de 24 heures durant lesquelles la concentration plasmatique atteignait la plage toxique (au-delà de 1,5 mEq/L) était significativement plus élevé avec les comprimés à libération ordinaire qu'avec les comprimés à libération prolongée (2,31 heures avec le lithium ordinaire vs 0,98 heure avec les comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée;  $p < 0,01$ ).

2. Dans le cadre d'une étude comparative croisée de pharmacocinétique réalisée à double insu, le carbonate de lithium à libération prolongée (comprimés à 300 mg) et le carbonate de lithium à libération ordinaire (capsules à 300 mg) ont été administrés 1 f.p.j. durant 2 semaines à des patients atteints d'un trouble bipolaire affectif primaire qui ont été préalablement stabilisés au moyen d'une dose de lithium constante. La dose administrée à chaque patient a été ajustée de manière à ce qu'elle corresponde à la dose du traitement d'entretien au lithium que chacun d'entre eux recevait avant sa participation à l'étude. Sur les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps, la concentration de lithium entre 10,5 et 23 heures suivant la dernière dose n'a révélé qu'une faible différence entre les deux traitements ainsi qu'en fonction de la séquence thérapeutique, et les taux minimaux de lithium avec les deux traitements ont été similaires sur le plan statistique après l'administration d'une dose quotidienne unique de lithium durant 2 semaines.

### **TOXICOLOGIE**

La DL<sub>50</sub> orale aiguë du carbonate de lithium chez le rat est de 635 mg/kg et de 650 mg/kg chez la souris.

Les études de toxicité subaiguë indiquent que le lithium s'accumule plus rapidement, et que la mort survient plus tôt, chez le rat et le chien auxquels on a imposé une alimentation faible en sodium. Les chiens qui ont reçu 20 mg/kg/jour de chlorure de lithium n'ont montré aucun signe de toxicité lorsqu'on leur procurait une alimentation dont la teneur en sel était normale, mais mouraient dans les 2 à 4 semaines lorsqu'on leur imposait une alimentation faible en sodium. Des résultats similaires ont été obtenus chez les rats. Les signes de toxicité consistaient en des tremblements, une léthargie, une salivation, des vomissements, une diurèse, une diarrhée sanglante, une anorexie, une émaciation et un coma. Des changements à l'ECG semblables à ceux produits par une intoxication au potassium ont été observés. Les animaux protégés par un apport élevé en sodium ont présenté uniquement une polyurie. Les taux sériques de lithium ont augmenté graduellement chez les animaux qui ont montré des signes de toxicité, alors que les taux sériques de potassium sont demeurés passablement constants. Durant les derniers stades d'intoxication, les taux sériques de lithium ont augmenté rapidement à cause des lésions rénales irréversibles, et une hyperkaliémie et une azotémie ont été observées au tout dernier stade.

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

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

#### Études sur la reproduction

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

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

Des études portant sur le lithium ont mis en lumière des effets indésirables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorptions fœtales, la viabilité des embryons chez la rate et le poids au moment du sevrage chez les rejetons de cette dernière, le nombre de sites d'implantation chez la lapine et le poids à la naissance des rejetons chez la guenon. Les rejetons de souris et de rates qui avaient reçu des doses de lithium produisant des taux sanguins semblables à ceux de la plage thérapeutique chez l'humain sont nés avec une fente palatine accompagnée d'anomalies oculaires et auriculaires.

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

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Ayd F. Lithium: Once a day or more often? *International Drug Newsletter* 1983;6 (18 juin).
2. Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD eds. *Basic mechanisms in the action of lithium*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982.
3. Frolich JC, Leftwich R, Rasheb M, Oates JA, Reimann I, Buchanan D. Indomethacin increases plasma lithium. *Br Med J* 1979;1(6171):1115-6.
4. Grof P. Some practical aspects of lithium treatment: blood levels, dosage prediction and slow-release preparations. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):891-3.
5. Grof P. Response to long-term lithium treatment: Research studies and clinical implications. In: *Clinical Management and Psychopharmacology (Part 2)*, pp. 357-66.
6. Grof P. Lithium update: Selected issues. In: Ayd F, Taylor JJ, Taylor BT, eds. *Affective Disorders Reassessed (Ch.1)* pp. 1-15. Baltimore: Ayd Medical Communications, 1983.
7. Grof P, Ansst J, Karasek M, Keitner G. Patient selection for long-term lithium treatment in clinical practice. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):894-7.
8. Grof P, Huy M, Dressler B, O'Sullivan K. Kidney function and response to lithium treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:491-4.
9. Hetmar O, Brun C, Clemmesen J, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - II structural changes. *J Psychiat Res* 1987;21(3):279-88.
10. Jenner FA. Lithium and the question of kidney damage. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):888-90.
11. Lott RS. Lithium interactions. *Drug Interactions Newsletter*, 1982;4(3 avril).
12. Malt U. Lithium carbonate and tetracycline interaction (Letter). *Br Med J* 1978;2(6135):502.
13. McGennis AJ. Lithium carbonate and tetracycline interaction. *Br Med J* 1978;1(6121):1183.
14. McGilveray IJ, Hossie RD. Serum Level Comparison of Commercial Lithium Carbonate Formulations, Unpublished. Drug Research Laboratories, H.P.B., Health and Welfare Canada 1979.
15. Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979;94(3):493-5.
16. Needham TE, Javid P, Brown W. Bioavailability and dissolution parameters of 7 lithium carbonate products. *J Pharm Sci* 1979;69(8):952-4.
17. Nurnberser J Jr, Roose SP, Dunner DL, Fieve RR. Unipolar mania: a distinct clinical entity? *Am J Psychiatry* 1979;136(11):1420-3.

18. Rabin EZ, Garston RG, Weir RV, Posen GA. Persistent nephrogenic diabetes insipidus associated with long-term lithium carbonate treatment. *Can Med Assoc J* 1979;121(2):194-8.
19. Ramsay TA. Manic-depressive illness and the pharmacology of lithium. In: Palmer GC, ed. *Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders*. New York: Academic Press, 1980:111-20.
20. Rane A, Tonison G, Bjarke B. Effects of maternal lithium therapy in a newborn infant. *J Pediatr* 1978;93(2):296-7.
21. Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Lithium treatment in older patients. *Am J Psychiatry* 1979;136(6):843-4.
22. Roose SP, Nurnberger JI, Dunner DL, Blood DK, Fieve RR. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979;136(6):804-6.
23. Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with normal serum concentrations. *Br Med J* 1978;1(6116):815-6.
24. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979;40(3):135-8.
25. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 1983;67(Suppl):305.
26. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformation with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1975;132(5):529-31.
27. Janssen Inc. Monographie de Duralith (comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée), 7 juin 1999.
28. Apotex Inc. Bioequivalence Study of Apo-Lithium Carbonate SR and Duralith 300 mg Tablets. Données internes d'Apotex Inc.