

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CARBOLITH^{MD}

Gélules de carbonate de lithium, USP
Gélules de 150 mg, gélules de 300 mg et gélules de 600 mg

Antimaniaque

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St. Elzéar Ouest
Laval, Québec
Canada, H7L 4A8

Date de révision :
3 juin 2019

No de contrôle: 227048

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CARBOLITH^{MD}

Gélules de carbonate de lithium, USP

Gélules de 150 mg, gélules de 300 mg et gélules de 600 mg

PHARMACOLOGIE

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

Cinétique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

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

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

Insuffisance rénale

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

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

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

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

Anomalies des parathyroïdiennes

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

Grossesse

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

Allaitement

Le lithium est excrété dans le lait humain. L'allaitement ne doit pas être entrepris durant un traitement au lithium sauf dans des circonstances rares et inhabituelles où dans l'opinion du médecin les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques pour le nourrisson. Enfants : Étant donné que les renseignements sur l'innocuité et l'efficacité du traitement au lithium chez les enfants âgés de moins de 12 ans ne sont pas disponibles, l'emploi du carbonate de lithium chez ces derniers n'est pas recommandé à l'heure actuelle.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

Il faut avertir les patients de consultation externe et leur famille qu'ils doivent cesser le traitement et appeler le médecin si le patient présente les signes cliniques de toxicité par le lithium suivants : diarrhée, vomissements, tremblements, ataxie bénigne, somnolence ou faiblesse musculaire. Dangers professionnels : Étant donné que le lithium peut altérer les capacités mentales et physiques, on doit demander aux patients d'être prudents lorsqu'ils entreprennent des activités qui requièrent de la vigilance (p. ex., conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines).

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

et un traitement d'entretien nous permet de corriger les paramètres thyroïdiens changeants, s'il y a lieu. Lorsque l'hypothyroïdie s'installe durant la stabilisation du traitement au lithium ou le traitement d'entretien, un traitement thyroïdien supplémentaire peut être instauré.

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

Troubles parathyroïdiens

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

Interactions médicamenteuses

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

Emploi conjugué de phénothiazines et de lithium

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

L'action des inhibiteurs neuromusculaires peut être prolongée chez les patients recevant du lithium. Ainsi, on doit faire preuve de prudence lorsque l'association médicamenteuse est nécessaire. Une

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

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

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

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

Chez certains patients, une accumulation de lithium pendant le traitement initial peut atteindre des concentrations toxiques et nécessiter l'interruption immédiate du traitement. Les patients plus âgés dont la clairance rénale du lithium est amoindrie connaissent également divers degrés de toxicité par le lithium, commandant une réduction ou le retrait temporaire du médicament. Toutefois, chez les patients dont la clairance rénale est normale, les manifestations toxiques semblent se présenter

dans une séquence plutôt régulière qui serait liée aux concentrations sériques du lithium. Les symptômes gastro-intestinaux passagers apparaissent en premier. Des tremblements fins des mains, d'intensité bénigne, risquent de persister tout au long du traitement. La soif et la polyurie peuvent être suivies d'une somnolence accrue, d'ataxie, d'acouphène et de vue brouillée, signes révélant un début d'intoxication. À mesure que l'intoxication s'intensifie, les manifestations suivantes peuvent être observées : confusion, désorientation accrue, secousses musculaires, hyperréflexie, nystagmus, accès, diarrhée, vomissement et, éventuellement, coma et mort.

Les réactions de toxicité suivantes ont été signalées et semblent être liées aux concentrations sériques de lithium, y compris les concentrations à l'intérieur de la plage thérapeutique :
Neuromusculaires : tremblements, hyperexcitabilité musculaire (fasciculation, secousses, mouvements cloniques des membres), ataxie, mouvement choréo-athétosique et hyperactivité des réflexes tendineux.

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

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

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

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

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

Système nerveux autonome : vue brouillée, xérostomie.

Anomalies thyroïdiennes : goitre euthyroïdien ou hypothyroïdie (comprenant myxœdème) accompagné de concentrations de la 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) et de la thyroxine (T₄) plus faibles et d'une concentration de la thyrotropine élevée. La fixation de l'iode¹³² peut être élevée. En moyenne, cinq à 15 % des patients suivant un traitement de longue durée au lithium présentent des signes cliniques ou des concentrations sériques hormonales altérées (voir la section « Précautions à prendre »). Paradoxalement, on a signalé de rares cas d'hyperthyroïdie.

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

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

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

Les réactions diverses fréquentes non associées à la posologie comprennent : changements

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UNE SURDOSE

Symptômes

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

Traitement d'une surdose

Aucun antidote particulier contre l'empoisonnement par le lithium n'est connu. Les symptômes précoces de la toxicité par le lithium peuvent être habituellement traités en réduisant la dose ou en cessant l'administration du médicament et en réinstaurant le traitement à une dose plus faible après 24 à 48 heures. Dans des cas graves d'empoisonnement par le lithium, il faut, en tout premier lieu, procéder à l'élimination de cet ion de l'organisme du patient et instaurer un traitement de soutien. Le traitement recommandé consiste en un lavage gastrique, la correction du déséquilibre hydroélectrolytique et la régulation de la fonction rénale. L'urée, le mannitol et l'aminophylline produisent tous des augmentations considérables de l'excrétion du lithium. L'hémodialyse s'avère une méthode d'élimination efficace et rapide de l'ion chez les patients présentant une toxicité grave. La prophylaxie des infections, des radiographies thoraciques régulières et le maintien d'une

respiration adéquate sont essentiels.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Posologie

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

Les épreuves de sélection des candidats au traitement par le lithium devraient comprendre au moins un examen physique et l'examen des antécédents médicaux en se concentrant sur le SNC, l'appareil urinaire, cardio-vasculaire, gastro-intestinal, le système endocrinien et la peau. Elles doivent également comprendre : évaluation des urines de 24 heures, de la créatinine sérique, enregistrement du poids, ÉCG, peut-être électrolytes et thyrotropine, et pour un traitement de longue durée, clairance de la créatinine et concentration des urines. Il est également recommandé de procéder à l'analyse de la concentration plasmatique de calcium avant le début du traitement, après 6 mois et tous les ans par la suite dans le cas d'un traitement de longue durée.

Le patient devrait être soumis à d'autres examens et tests lorsqu'ils sont indiqués. La surveillance du traitement au lithium devrait comprendre, à chaque visite, état mental, examen physique, poids, lithium sérique aux 12 heures, vérification des effets secondaires associés au lithium et adhésion du patient au traitement. Elle devrait également comprendre la créatinine sérique tous les deux mois, l'hormone thyroïdienne plasmatique et la thyrotropine tous les 6 à 12 mois, surtout chez les patientes, et une surveillance des fonctions rénale et thyroïdienne devrait être maintenue durant tout le traitement, ainsi que la répétition au besoin des tests de mesure des valeurs initiales.

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

d'administration de la dose, soit vers des doses multiples, soit vers une dose unique, peut être nécessaire pour contrer les réactions indésirables associées à l'absorption ou pour répondre aux préoccupations de toxicité rénale. Certains experts en lithothérapie recommandent un traitement au lithium intermittent chez des patients minutieusement choisis; cependant, ce traitement ne devrait pas être instauré sans une planification minutieuse et une prudence extrême. La collaboration du patient et de sa famille est nécessaire tout au long du traitement.

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

Manie aiguë

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

Chez les patients adultes adéquatement sélectionnés dont la fonction rénale est adéquate, on suggère comme traitement initial des accès de manie une dose quotidienne initiale de 900 à 1 800 mg (15 à 20 mg/kg), fractionnée en trois prises. Étant donné la grande variabilité de l'excrétion rénale du lithium d'une personne à l'autre, on suggère que le traitement au lithium soit instauré à raison de 600 à 900 mg/jour, pour atteindre graduellement une concentration de 1 200 à 1 800 mg en trois prises fractionnées. Pour obtenir la concentration sérique de lithium désirée, la dose initiale doit être ajustée en fonction des manifestations cliniques du patient. Le poids du patient influe également sur le choix de la dose initiale.

Patients plus âgés

On doit faire preuve de prudence dans l'emploi du lithium et réduire la dose chez les patients plus âgés, en s'en tenant habituellement à 600 à 1 200 mg/jour. Les concentrations sériques de lithium doivent faire l'objet de contrôles fréquents et être maintenues sous les 1,0 mEq ou mMol/L.

Traitement d'entretien

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

Une fois que l'état des patients est stabilisé par une dose d'entretien dans le cadre d'un schéma posologique multiple, et lorsque des concentrations sériques thérapeutiques sont atteintes, le schéma posologique peut être remplacé par une administration quotidienne unique (1 f.p.j.). La dose quotidienne totale, lorsqu'elle est administrée en une dose unique, peut être d'environ 5 à 30 % plus faible que celle administrée en dose fractionnée.

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

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

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

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

REMARQUE

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

Emploi chez les enfants

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

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

<u>Substance du médicament</u> :	CARBOLITH Carbonate de lithium, USP
<u>Formule moléculaire</u> :	$\text{Li}_2 \text{CO}_3$
<u>Poids moléculaire</u> :	73,89 g/mol

CHIMIE

Description

Le lithium est un cation monovalent appartenant au groupe de métaux alcalis tout comme le sodium, le potassium et d'autres éléments avec lesquels il partage certaines de ses propriétés. Le lithium est extrêmement réactif. Il existe à l'état de traces dans les tissus animaux, mais son rôle physiologique n'est pas connu.

Le carbonate de lithium se présente sous la forme d'une poudre blanche, inodore, amorphe ou microcristalline qui fond à 618 degrés. Un (1) gramme de carbonate de lithium est soluble dans 78 mL d'eau froide et 140 mL d'eau bouillante et très peu soluble dans l'alcool. Il se dissout, avec effervescence, dans des acides minéraux dilués. Sa solution saturée devient alcaline durant le test au papier tournesol. Un (1) gramme de carbonate de lithium correspond à 27 mMol de lithium ; une gélule de 150 mg de CARBOLITH renferme environ 4,0 mMol de lithium, une gélule de 300 mg de CARBOLITH renferme environ 8,1 mMol de lithium et une gélule de 600 mg de CARBOLITH renferme environ 16,0 mMol de lithium.

Composition

Les gélules de 150 mg contiennent : du carbonate de lithium et du talc. L'enveloppe de la gélule contient : les colorants rouge FD&C n° 3 et jaune FD&C n° 6, du dioxyde de titane et de la gélatine.

Les gélules de 300 mg contiennent : du carbonate de lithium et du talc. L'enveloppe de la gélule contient : les colorants rouge FD&C n° 2 et jaune FD&C n° 6, du dioxyde de titane et de la gélatine.

Les gélules de 600 mg contiennent : du carbonate de lithium, du talc et du lactose. L'enveloppe de la gélule contient : le colorant bleu FD&C n° 1, du dioxyde de titane et de la gélatine.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

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

Instructions particulières

L'association du carbonate de lithium à d'autres médicaments ne doit pas être administrée sans les conseils d'un médecin. Les gélules de carbonate de lithium doivent être administrées avec de la nourriture et avalées en entier sans les diviser ni les croquer. Un apport hydrique et sodique adéquat et équilibré est nécessaire.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

CARBOLITH est offert en gélules de 150 mg, de 300 mg et de 600 mg. Chaque gélule orange et blanche portant la mention « ICN C11 » contient 150 mg de carbonate de lithium USP. Chaque gélule de couleur chair portant la mention « ICN C12 » contient 300 mg de carbonate de lithium USP. Chaque gélule opaque de couleur bleu vert portant la mention « ICN C13 » contient 600 mg de carbonate de lithium USP. CARBOLITH est offert en flacon de 100 gélules de 150 mg, de 300 mg et de 600 mg ainsi qu'en flacon de 1 000 gélules de 300 mg.

PHARMACOLOGIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

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

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

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

Les études chez l'animal n'ont pas encore éprouvé la toxicité de longue durée du lithium.

Études sur la reproduction

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

Des effets néfastes sur la reproduction ont aussi été signalés chez quelques espèces de mammifères. Des études sur le lithium ont permis de mettre en évidence des effets indésirables sur le nombre de corps jaunes, le pourcentage de résorptions, la viabilité de l'embryon et le poids des petits en sevrage chez le rat, sur le nombre de sites d'implantation chez le lapin, et sur le poids des petits à la naissance chez le singe. Des fentes palatines sont survenues chez les petits des souris et des rats traités, et chez ces derniers elle s'accompagnait de défauts oculaires et auriculaires, lorsque les doses entraînaient des concentrations sanguines de lithium semblables à celles obtenues par des doses thérapeutiques chez l'Homme.

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

humains et animaux.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Abou-Saleh MT. 26. The dosage regimen. From: Johnson, FN (Ed), Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington DC, 99-105 (1987).
2. Ayd FJ JR. Current lithium dosage: Efficacy and safety. International Drug Therapy Newsletter. 23:5:17-18 (1988).
3. Baandrup U. et al. Myocardial changes in rats with lithium-induced uraemia. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. (A) 93(6):317-322 (1985).
4. Baudhuin MG, Carroll JA, Jefferson JW, Greist JH, Hartley BL.73. Information and education about lithium: the lithium information center. From: Johnson, FN (Ed), Depression & Mania: Modern Lithium Therapy. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 262-267 (1987).
5. Bowen RC, Grof P, and Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. Am. J. Psychiatry 148:2:189-192 (1991).
6. Brotman A. Every-Second-Day lithium: effective treatment and fewer side effects. Psychiatrist's Clinical Update 1:8:47-48 (1990).
7. Browne M, Lapierre YD, Hrdina PD, Horn E. Lithium as an adjunct in the treatment of major depression. International Clin. Psychopharmacology 5:103-110 (1990).
8. Burrows GD, Davies B, Kincaid-Smith P. Unique tubular lesion after lithium. The Lancet, 1310, June 17 (1978)
9. Caldwell HC, Westlake WJ, Schriver RC, Bumbier EE. Steady-state lithium blood level fluctuations in man following administration of a lithium carbonate conventional and controlled-release dosage form. J Clin. Pharmacol. 21:106-109 (1981).
10. Chandrasena R. Electroconvulsive therapy: contemporary issues. Psychiatry 2 (1988).
11. Cooper TB, Simpson GM, Lee JH, Bergner PE. Evaluation of a slow-release lithium carbonate formulation. Am J. Psychiatry 135:917-922 (1978).
12. Christensen S, Brandt-Hansen B, and Faarup P. Functional and structural changes in the rat kidney by long-term lithium treatment. Renal Physiol. Base. 5:95-104 (1982).
13. Christensen S, et al. Lithium-induced uraemia in rats: survival and renal function and morphology after one year. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh) 58:339-347 (1986).

14. Christensen S. Effects of water deprivation in rats with polydipsia and polyuria due to long-term administration of lithium. *Acta pharmacol. et toxicol.* 35:201-211 (1974).
15. DePaulo JR. Lithium and the kidney: what we know in 1986. *Currents in Affective Illness* 5-10 (1986).
16. Gelenberg AJ, Wojcik JD, Falk WE, Coggins CH, Brotman AW, Rosenbaum JF, LaBrie RA, Kerman BJ. Effects of lithium on the kidney. *Acta Psychiatr. Scand.* 75:29-34 (1987).
17. Goldfield MD, and Weinstein MR. *Am. J. Obstet. Gynec.* (1973), 116, 15 per, Martindale 27th Ed. p. 1543.
18. Goodnick PJ, Fieve RR, Meltzer HL, Dunner DL. Lithium elimination half-life and duration of therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29:47-50 (1981).
19. Greil W, Bauer J, Breit J, Haag M. Single daily dose schedule in lithium long-term treatment: effects on pharmacokinetics and on renal and cardiac functions. *Pharmacopsychiatry* 18:106-107 (1985).
20. Hardy BG, Shulman KI, MacKenzie SE, Kutcher SP, Silverberg JD. Pharmacokinetics of lithium in the elderly. *Journ. Clin. Psychopharmacology* 7:3:153-158 (1987).
21. Hestbech J, Vendelin Olesen O, and Thomsen K. Lithium-induced focal interstitial fibrosis in the rat kidney. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A*, 86:195-197 (1978).
22. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney International* 12:205-213 (1977).
23. Hetmar O, Bolwig TG, Brun C, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelson OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney. I. Renal function in retrospect. *Acta Psychiatr. Scand.* 73:574-581 (1986).
24. Hetmar O, Brun C, Clemmesen L, Ladefoged J, Larsen J, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - II. Structural changes. *J. Psychiatric Res.* 21:279-288 (1987).
25. Hetmar O, Clemmesen L, Ladefoged J, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - III. Prospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 75:251-258 (1987).
26. Hetmar O, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney. IV. Renal lithium clearance. *Acta Psychiatr. Scand.* 76:193-198 (1987).
27. Hetmar O, Brun C, Ladefoged J, Larsen S, Boldwig TG. Long-term effects of lithium on the kidney: functional-morphological correlations. *J. Psychiat. Res.* 23:285-297 (1989).

28. Hetmar O. The impact of long-term lithium treatment on renal function and structure. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 345*, 78:85-89 (1988).
29. Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomas TH, Morgan DB. Renal function after long-term treatment with lithium. *Brit. Med. Journal* 1:1457-1459 (1979).
30. Jefferson JW. Renal function and lithium carbonate therapy. *JAMA* 255:21:3018 (1986).
31. Jefferson JW, Greist JH. Lithium: A practitioner's Guide. Part 2. Side effects and toxicity. *Hospital Therapy* 12:87-99 (1987).
32. Johnson FN. 74.The future. From: Johnson, FN (Ed), *Depression & Mania: Modern Lithium Therapy*. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 267-268 (1987).
33. Johnson GFS, Hunt GE. Pharmacokinetics of lithium preparations in patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat* 8:63-70 (1984).
34. Jorgensen F, Larsen S, Spanager B, Clausen E, Tango N, Brinch E, Brun C. Kidney function and quantitative histological changes in patients on long-term lithium therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 70:455-462 (1984).
35. Lauritsen BJ, Mellerup ET, Plenge P, Rasmussen S, Vestergaard P, Schou M. Serum lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. *Acta Psychiat. Scand.* 64:314-319 (1981).
36. Mason RW, McQueen EG, Keary PJ, James NMcl. Pharmacokinetics of lithium: elimination half-time, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics* 3:241-246 (1978).
37. Mellerup ET, Dam H, Wildschiodtz G, Rafaelsen OJ. Lithium effects - Relation to lithium dose and to plasma peak levels. *Acta Psychiat. Scand.* 60:177-184 (1979).
38. Messiha FS. Lithium and the neonate: developmental and metabolic aspects. *Alcohol* 3(2):107-112 (1986).
39. Muir A, Davidson R, Silverstone T, Dawnay A, Forsling ML. Two regimens of lithium prophylaxis and renal function. *Acta Psychiatr. Scand.* 80:579-583 (1989).
40. Perry PJ, Dunner FJ, Hahn RL, Tsuang MT, Berg MJ. Lithium kinetics in single daily dosing. *Acta Psychiat. Scand.* 64:281-294 (1981).
41. Plenge P, Mellerup T. Lithium and the kidney: Is one daily dose better than two? *Compr. Psychiatry* 336-342 (1986).

42. Plenge P, Mellerup ET, Norgaard T. Functional and structural rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treatment. *Acta Psychiat. Scand.* 63:303-313 (1981).
43. Plenge P, Mellerup ET, Bolwig TG, Brun C, Hetmar O, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelson OJ. Lithium treatment: Does the kidney prefer one daily dose instead of two? *Acta Psychiat. Scand.* 66:121-128 (1982).
44. Samiy AH, Rosnick PB. Early identification of renal problems in patients receiving chronic lithium treatment. *Am. J. Psychiatry* 144:5:670-672 (1987).
45. Schou M, Baastrup P, Grof P, Weis R, and Angst J. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Brit. J. Psychiat.* (in press).
46. Schou M. Effects of long-term lithium treatment on kidney function: an overview. *J. Psychiat. Res.* 22:4:287-296 (1988).
47. Schou M, Amdisen A, Thomsen K, Vestergaard P, Hetmar O, Mellerup ET, Plenge P, Rafaelson OJ. Lithium treatment regimen and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology* 77:387-390 (1982).
48. Thomsen K. 19.Excretion. From: Johnson, FN (Ed), *Depression & Mania: Modern Lithium Therapy*. IRL Press: Oxford, Washington, DC 75-78 (1987).
49. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment. A review. *Acta Psychiat. Scand.* 67:1-33 (1983).
50. Vestergaard P, Amdisen A, Hansen HE, Schou M. Lithium treatment and kidney function. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiat. Scand.* 60:504-520 (1979).
51. Walker RG, Kincaid-Smith P. 57. Kidneys and the fluid regulatory system. From: Johnson, FN (Ed). *Depression & Mania: Modern Lithium Therapy*. IRL Press: Oxford, Washington, DC, 206-213 (1987).
52. Walker RG, Dowling JP, Alcorn D, Ryan GB, Kincaid-Smith P. Renal pathology associated with lithium therapy. *Pathology* 15:403-411 (1983).

Bulletins

53. Once-a-day lithium. *Massachusetts General Hospital Newsletter* 24 (1988).
54. Once daily lithium: Who is not a candidate? *International Drug Therapy Newsletter* 20:6 (1985).

55. Lithium/Kidney update. Massachusetts General Hospital Newsletter, 11:1-2 (1988).
56. Lithium and the kidney - new and newer wrinkles. Currents in Affective Illness 6(6):17-18 (1987).