

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Camcolit 250 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de carbonate de lithium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs, ronds, convexes d'environ 11 mm de diamètre.

Comprimés avec « Camcolit » gravé sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement aigu et prophylactique des épisodes maniaques ou dépressifs chez le patient bipolaire.
- Traitement prophylactique des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs, en traitement de seconde ligne en l'absence de réponse avec les antidépresseurs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le carbonate de lithium possède une marge thérapeutique étroite. Le traitement doit être instauré par titration de dose et la dose doit être adaptée en fonction des concentrations sériques en lithium obtenues par surveillance régulière. Le traitement par lithium ne doit pas être instauré en l'absence de cadre adapté permettant une surveillance périodique de la lithiémie.

Des symptômes de toxicité sont généralement associés à une lithiémie excédant 1,5 mmol/l.

Il convient d'éviter des concentrations plasmatiques supérieures à 1,5 mmol/l.

Des concentrations clairement supérieures à la plage thérapeutique étant dangereuses, une surveillance périodique des concentrations sériques en lithium est impérative. Il n'existe pas de dose de lithium standard et la posologie de chaque patient doit être déterminée de manière individuelle en fonction des concentrations sériques obtenues. La dose de départ est généralement comprise entre 450 et 600 mg de carbonate de lithium par jour (certains psychiatres démarrent toutefois le traitement avec des doses allant jusqu'à 900 mg/jour).

Le carbonate de lithium peut être administré une fois par jour ; toutefois, une administration deux fois par jour toutes les 12 h est davantage conseillée pour éviter des pics sériques de lithium. La

concentration sérique en lithium doit être vérifiée pour la première fois après 3 - 7 jours de prise quotidienne. La plage thérapeutique se situe approximativement entre 0,6 et 1,0 mmol/l. Une analyse sanguine environ 12 h après la prise du dernier comprimé de lithium est nécessaire. La concentration sérique doit, dans le cadre d'un traitement au long cours, correspondre aux valeurs les plus basses de la plage thérapeutique et, dans le traitement aigu des épisodes maniaques, aux valeurs les plus hautes. Toutefois, en cas d'efficacité insuffisante, l'approche privilégiée est d'augmenter la concentration sérique tout en restant dans la plage thérapeutique. Inversement, en cas d'apparition d'effets indésirables, la concentration sérique en lithium doit être abaissée tout en restant dans la plage thérapeutique.

Les concentrations sériques en lithium doivent être surveillées de manière hebdomadaire jusqu'à obtention d'une dose individuelle stable, les intervalles entre deux doses pouvant ensuite être allongés. Dans le cadre d'un traitement au long cours, les concentrations sériques en lithium doivent être vérifiées au moins tous les 3 mois.

Interruption du traitement

Si le traitement par lithium doit être interrompu, il convient de diminuer la dose graduellement, en particulier lorsque de fortes doses ont été utilisées.

Phase maniaque aiguë

Il convient d'instaurer le traitement dans un cadre hospitalier où une surveillance régulière de la lithiémie pourra être effectuée. La posologie doit être ajustée afin d'obtenir une concentration plasmatique comprise entre 0,6 et 1,2 mmol/l 12 heures après l'administration de la dernière dose quotidienne. Cet ajustement peut être effectué de deux manières. Quelle que soit la méthode utilisée, une surveillance régulière de la lithiémie doit être mise en place, afin de garantir des mesures comprises dans la plage thérapeutique. Pour des résultats comparables, il est recommandé de recueillir les échantillons sanguins tôt le matin, avant la prise de la première dose quotidienne, et 12 heures après la dernière dose de la veille.

1. 1500 mg - maximum 2000 mg de carbonate de lithium par jour en deux ou trois prises réparties sur la journée pendant 5 à 7 jours.
Un contrôle régulier de la lithiémie doit par la suite être effectué, avec un ajustement de la dose en conséquence.
Une dose de départ adéquate peut être déterminée en fonction de l'âge et du poids du patient.
Un patient jeune pourra nécessiter une dose supérieure à la moyenne, tandis qu'un patient âgé pourra nécessiter une dose moindre.
2. La dose de départ peut être calculée sur la base des résultats du test de la clairance du lithium. Toutefois, il est toujours recommandé de déterminer la lithiémie de manière hebdomadaire dans les trois premières semaines, dans le but de corriger la dose, le cas échéant.

Globalement, l'approche ci-dessus convient aux épisodes hypomaniaques, mais dans ce cas, le patient (s'il n'est pas trop atteint) peut démarrer le traitement en ambulatoire, sous réserve qu'un cadre adapté permettant une surveillance régulière de sa lithiémie soit disponible.

Prévention des récurrences de dépression (à la fois unipolaire et bipolaire)

500 - 1200 mg de carbonate de lithium par jour pendant sept jours en 2 à 3 prises réparties sur la journée.

La lithiémie sera ensuite déterminée à l'aide d'une analyse sanguine effectuée 12 heures après la dernière dose. En fonction des résultats, un ajustement de dose est possible dans le but de maintenir la lithiémie dans la plage thérapeutique. Une amélioration clinique est généralement obtenue avec des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 0,5 mmol/l.

Populations spéciales

Sujets âgés

Généralement, 400 - 1000 mg en une ou deux doses réparties sur la journée. Des symptômes de toxicité peuvent survenir à des concentrations plasmatiques excédant 0,8 mmol/l.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ayant pas été établies, il ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients insuffisants rénaux

Une surveillance étroite des concentrations sériques est nécessaire chez les patients traités par lithium et présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose doit être ajustée, dans le but de maintenir les concentrations sériques dans la plage recommandée (voir rubrique 4.4).

Le lithium est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Passage à un autre traitement au lithium

Lors du passage à un traitement au lithium différent, il convient de mesurer les concentrations sériques en lithium avant l'instauration du nouveau traitement et d'utiliser une dose la plus proche possible de celle utilisée avec la préparation au lithium précédente. La biodisponibilité variant d'un produit à un autre (en particulier avec les préparations retard ou à libération prolongée), le changement pour un autre produit doit être considéré comme une instauration d'un nouveau traitement.

Camcolit est généralement administré en deux ou trois prises réparties sur la journée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles sévères de la fonction rénale.
- Hypothyroïdie non prise en charge ou dont la prise en charge est impossible.
- Troubles cardiaques sévères ou associés à une arythmie.
- Syndrome de Brugada ou antécédents familiaux de syndrome de Brugada (voir rubrique 4.4).
- Hyponatrémie, par exemple chez le patient déshydraté ou suivant un régime hyposodé ou dans le cadre de la maladie d'Addison.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le carbonate de lithium possède une marge thérapeutique étroite. Le traitement doit être instauré par titration de dose et la dose doit être adaptée en fonction des concentrations sériques en lithium obtenues par surveillance régulière. Le traitement par lithium ne doit pas être instauré en l'absence de cadre adapté permettant une surveillance périodique de la lithiémie.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles à la toxicité du lithium. La prudence est recommandée, car l'excrétion du lithium peut également être diminuée chez ce type de patients. Ils peuvent notamment présenter des effets indésirables à des concentrations sériques habituellement bien tolérées par des patients plus jeunes (voir rubrique 4.2).

À pratiquer avant l'instauration du traitement au lithium :

- il est important de garantir une mesure de la fonction rénale (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- mesure de la fonction thyroïdienne. Les patients doivent être euthyroïdiens avant l'instauration du traitement.
- évaluation de la fonction cardiaque, en particulier chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Les fonctions rénale, cardiaque et thyroïdienne doivent être surveillées régulièrement.

Risque de convulsions

Le risque de convulsions peut être augmenté en cas de co-administration du lithium avec des médicaments abaissant le seuil épiléptogène ou chez les patients épiléptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été décrits (voir rubrique 4.8). Les patients devront être informés de l'importance de signaler toute céphalée persistante et/ou troubles visuels.

Allongement de l'intervalle QT

Par mesure de précaution, le lithium doit être évité chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital et chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.5 et 4.8). La prudence est de mise chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (y compris maladie cardiaque, bradycardie, troubles thyroïdiens, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, patients de sexe féminin et sujets âgés).

Syndrome de Brugada

Le lithium peut révéler ou aggraver le syndrome de Brugada, une maladie héréditaire des canaux sodiques cardiaques, présentant des anomalies caractéristiques à l'ECG (un bloc de branche droit et une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites), qui peut entraîner un arrêt cardiaque ou une mort subite. Le lithium ne doit pas être administré chez les patients ayant un syndrome de Brugada connu ou des antécédents familiaux de syndrome de Brugada (voir rubrique 4.3). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

Utilisation concomitante d'antipsychotiques

L'utilisation concomitante d'antipsychotiques doit être évitée.

Surveillance de la lithiémie

Les concentrations sériques en lithium doivent être déterminées à partir d'un échantillon recueilli juste avant l'horaire de prise d'une dose de lithium (à savoir, lorsque le taux sanguin est au plus bas, 12 heures après la dernière dose).

Des signes de toxicité peuvent être attendus à des concentrations sériques avoisinant les 1,5 mmol/litre, même s'ils peuvent survenir à des concentrations plus faibles. Le traitement doit être immédiatement interrompu et les effets indésirables doivent toujours faire l'objet d'une attention particulière.

Les concentrations sériques en lithium doivent être mesurées tous les 5 à 7 jours dès l'instauration du traitement jusqu'à stabilisation de la dose et à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les concentrations sériques en lithium doivent être surveillées plus fréquemment (retour à des contrôles hebdomadaires) dans les circonstances suivantes :

- Ajustement de la dose ou passage à un autre traitement au lithium (car la biodisponibilité peut varier)
- Trouble secondaire important
- Infection secondaire
- Modification significative de l'apport sodé
- Modification significative de l'apport hydrique
- Traitement par des médicaments modifiant la clairance rénale du lithium
- Traitement par des médicaments susceptibles de modifier l'équilibre hydro-électrolytique.

Les patients doivent également être informés de l'importance de signaler tout symptôme de polyurie ou de polydipsie. Des épisodes de nausées et de vomissements ou d'autres affections entraînant une déplétion hydrosodée (y compris un apport alimentaire sévèrement réduit) doivent également motiver

la consultation. Il convient d'informer les patients de l'importance de maintenir leur apport sodé et leur hydratation habituels.

Le lithium doit être interrompu 24 heures avant toute chirurgie majeure. La dose habituelle peut être poursuivie en cas d'intervention chirurgicale mineure, sous réserve d'une surveillance étroite de l'équilibre hydro-électrolytique.

Insuffisance rénale

L'excrétion du lithium est diminuée chez le patient insuffisant rénal, avec une augmentation du risque de toxicité. Le lithium est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Une surveillance étroite de la lithiémie est de mise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée traités au lithium.

La fonction rénale doit être surveillée régulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de polyurie ou de polydipsie.

Chirurgie bariatrique

Chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique, une dose d'entretien inférieure de lithium peut être nécessaire. Les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées en raison du risque de toxicité du lithium jusqu'à la stabilisation du poids.

Tumeurs rénales

Des cas de microkystes, oncocytomes et carcinomes rénaux des tubes collecteurs ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant reçu du lithium pendant plus de 10 ans (voir rubrique 4.8).

Mises en garde à signaler aux patients à propos des indications et des symptômes de toxicité

Des informations claires sur les symptômes d'intoxication doivent être données aux patients traités à long terme par le lithium (voir rubrique 4.9 pour la liste des symptômes d'intoxication). Les patients doivent être informés de l'importance de consulter un médecin en urgence dès les premiers signes de toxicité.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des interactions sont possibles suite à une augmentation ou une diminution de la lithiémie ou par le biais d'autres mécanismes, l'interaction la plus importante étant une neurotoxicité pouvant survenir à des concentrations thérapeutiques lorsque d'autres médicaments agissant principalement sur le système nerveux central sont utilisés de manière concomitante.

Interactions augmentant la lithiémie

L'administration concomitante des médicaments suivants et du lithium sont susceptibles d'augmenter la lithiémie et donc le risque de toxicité :

- tout médicament pouvant altérer la fonction rénale est susceptible d'augmenter la lithiémie et donc le risque de toxicité. Si le recours à un tel médicament ne peut être évité, la lithiémie doit être surveillée de manière attentive et la dose adaptée, le cas échéant.
- antibiotiques (métronidazole, tétracyclines, cotrimoxazole, triméthoprime)
Remarque : des signes de toxicité peuvent survenir à des concentrations normales, voire faibles, lorsque le lithium est utilisé conjointement au cotrimoxazole ou au triméthoprime. Une toxicité au lithium a été décrite dans des cas isolés chez des patients recevant de la spectinomycine.
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase II (COX-2)) ; les concentrations sériques en lithium doivent être contrôlées plus fréquemment lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par AINS.

- médicament ayant un effet sur le système rénine-angiotensine (IEC, antagonistes de l'angiotensine II).
- diurétiques (y compris les préparations à base de plantes). Outre les effets notés ci-dessus, les diurétiques thiazidiques montrent un effet antidiurétique paradoxal susceptible d'entraîner une rétention hydrique et donc une intoxication au lithium. Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide et acide étacrynique) semblent moins susceptibles de provoquer une rétention du lithium ; toutefois, la prudence est recommandée.
- d'autres médicaments ayant un effet sur l'équilibre hydro-électrolytique, tels que les stéroïdes, peuvent modifier l'excrétion du lithium et doivent par conséquent être évités.

Interactions diminuant la lithiémie

L'administration concomitante des médicaments suivants et du lithium est susceptible de diminuer la lithiémie et donc d'entraîner une perte d'efficacité :

- dérivés de la xanthine (ex. théophylline, caféine)
- produits contenant de fortes quantités de sodium, comme le bicarbonate de sodium
- inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- urée
- empagliflozine
- dapagliflozine.

Interactions non susceptibles d'être associées à une augmentation ou à une diminution de la lithiémie

L'utilisation concomitante des médicaments suivants est susceptible de précipiter la survenue de signes de toxicités, alors même que la lithiémie se trouve dans la plage normale de valeurs :

- antipsychotiques, y compris les antipsychotiques de seconde génération, comme l'olanzapine et la clozapine et l'halopéridol à fortes doses
- carbamazépine
- phénytoïne
- méthyldopa
- clonazépam
- antidépresseurs tricycliques et tétracycliques
- inhibiteurs calciques
- curarisants

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : leur utilisation concomitante avec le lithium est susceptible de provoquer un syndrome sérotoninergique.

Triptans : une toxicité au lithium évoquant un syndrome sérotoninergique a été décrite.

Curarisants : le lithium peut prolonger les effets des curarisants.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

La prudence est de mise en cas d'administration concomitante du lithium et de médicaments abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.4), ex. antidépresseurs, antipsychotiques, curarisants et théophylline.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le lithium peut allonger l'intervalle QTc, en particulier à des concentrations sanguines élevées. En conséquence, l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc doit

être évitée (voir rubrique 4.4). Les produits suivants ont un risque élevé de provoquer un allongement de l'intervalle QT et la survenue de torsades de pointe :

- Anti-arythmiques de classe Ia (ajmaline, cibenzoline, disopyramide, hydroquinidine, procaïnamide, quinidine)
- Anti-arythmiques de classe III (amiodarone, azimilide, cibenzoline, dofétilide, ibutilide, sotalol)
- Antipsychotiques (thioridazine, amisulpride, dropéridol, mesoridazine, halopéridol, sertindole, pimozide et Clozaril)
- Antibiotiques (érythromycine par voie intraveineuse, sparfloxacine)
- Antagonistes de la sérotonine (kétansérine, dolasétron mésylate)
- Antihistaminiques (astémizole, terfénadine)
- Anti-paludiques (méfloquine, dérivés de l'artémisinine, halofantrine)
- Autres : trioxyde d'arsenic, cisapride et ranolazine.

Une fois le traitement instauré, un ECG doit être pratiqué en cas d'apparition de symptômes, d'évolution de la maladie ou de changement de traitement, car ces situations peuvent augmenter le risque d'interactions ou d'arythmie.

Topiramate

Chez des volontaires sains, une diminution (18 % de l'ASC) de l'exposition systémique au lithium a été observée au cours de l'administration concomitante de topiramate 200 mg/jour. Chez des patients présentant un trouble bipolaire, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés au cours du traitement par topiramate aux doses de 200 mg/jour ; cependant, une augmentation de l'exposition systémique (26 % de l'ASC) a été observée après administration de topiramate à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour. Des cas de toxicité du lithium ont été signalés lors d'une administration conjointe avec le topiramate. Les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées en cas d'administration concomitante avec le topiramate.

Autres formes d'interactions

- Régime hyposodé. Une baisse brutale de l'apport sodé peut entraîner une augmentation de lithiémie.
- Des maladies secondaires peuvent être à l'origine d'une toxicité au lithium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le lithium ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue. Les données épidémiologiques suggèrent un effet délétère sur le fœtus humain. Le lithium passe la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets du lithium sur la fertilité, la gestation et le développement du fœtus. Un nombre supérieur d'anomalies cardiaques et autres, en particulier de malformations d'Ebstein, a été décrit. En conséquence, un diagnostic prénatal, par exemple par échographie et électrocardiogramme, est fortement recommandé. Dans les cas où une interruption du traitement pouvait constituer un risque sévère pour la patiente, le lithium a été maintenu au cours de la grossesse.

S'il est considéré nécessaire de poursuivre le traitement au lithium pendant la grossesse, il convient de surveiller les concentrations sériques en lithium de manière attentive et fréquente, car la fonction rénale évolue graduellement au cours de la grossesse et de manière soudaine au cours de l'accouchement. Des ajustements posologiques sont nécessaires. Il est recommandé d'interrompre le lithium à une date proche de celle de l'accouchement et de le réintroduire quelques jours après l'accouchement.

Les nouveau-nés peuvent montrer des signes de toxicité au lithium nécessitant une réhydratation au cours de la période néonatale. Les nouveau-nés présentant de faibles concentrations sériques à la naissance peuvent montrer une hypotonie avec un retour à la normale spontané.

Allaitement

Étant donné qu'il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du produit pendant l'allaitement ni aucune étude adéquate sur la reproduction chez l'être humain et du fait du passage du lithium dans le lait maternel, une alimentation au biberon est recommandée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il est conseillé aux femmes traitées au lithium de recourir à des méthodes de contraception efficaces. Dans le cas où une grossesse est envisagée, il est fortement recommandé d'interrompre le traitement par lithium.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Camcolit a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des effets potentiels du lithium sur le système nerveux central, il convient d'informer les conducteurs et les utilisateurs de machines des risques potentiels.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement associés aux concentrations sériques en lithium et surviennent moins fréquemment chez les patients dont la lithiémie est inférieure à 1,0 mmol/l.

Début du traitement : léger tremblement des mains, polyurie et soif sont possibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucocytose.

Affections du système immunitaire : élévation des anticorps anti-nucléaires.

Affections endocriniennes : troubles de la fonction thyroïdienne, y compris goitre (euthyroïdie), hypothyroïdie et hyperthyroïdie.

Fréquence très fréquente : hypercalcémie.

Fréquence indéterminée : hyperparathyroïdisme, adénome parathyroïdien, hyperplasie parathyroïdienne.

Affections du métabolisme et de la nutrition : hypercalcémie, hypermagnésémie, hyperglycémie, anorexie, goutte, gain pondéral.

Affections psychiatriques : Délire

Affections du système nerveux : coma, hypertension intracrânienne bénigne, syndrome de neurotoxicité irréversible imputable au lithium (SILENT), encéphalopathie, stupeur, convulsions, syndrome malin des neuroleptiques, myasthénie grave, syndrome sérotoninergique, parkinsonisme, symptômes extrapyramidaux, ataxie, vertiges, troubles de la mémoire, troubles cognitifs légers, nystagmus, dysarthrie, réflexes ostéotendineux hyperactifs, somnolence, tremblement des mains d'intensité légère.

Affections oculaires : scotomes et vision floue.

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, arythmie, y compris fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire, torsades de pointe, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, cardiomyopathie, affection du nœud sinusal, anomalies ECG.

Fréquence indéterminée : syndrome de Brugada (révélation/aggravation).

Affections vasculaires : collapsus de la circulation périphérique, hypotension.

Affections gastro-intestinales : gastrite, nausées, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale, hypersalivation. Les sels de lithium peuvent être à l'origine d'une dysgueusie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash allergique, exacerbation d'un psoriasis, éruption acnéiforme, alopecie, acné, érythème papulaire, folliculite, prurit, rash.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse lichénoïde.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, rhabdomyolyse.

Affections du rein et des voies urinaires : symptômes de diabète insipide néphrogénique, trouble de la fonction rénale, altération rénale permanente, syndrome néphrotique, modifications histologiques des reins avec fibrose interstitielle dans le cadre d'un traitement au long cours, polyurie, polydipsie.

Fréquence indéterminée : microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs (lors d'une thérapie à long terme) (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction sexuelle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : mort subite inexplicée, œdème, asthénie, léthargie, soif, fatigue et malaise sont possibles en raison d'une toxicité au lithium.

Autres :

Certains effets indésirables peuvent survenir lors d'une élévation de la lithiémie - pour les symptômes, voir rubrique 4.9.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le carbonate de lithium possède une marge thérapeutique étroite. Des symptômes de surdosage au lithium (intoxication au lithium) peuvent apparaître suite à l'apparition d'une maladie secondaire, de troubles iatrogènes ou d'une intoxication volontaire.

Chez les patients chez qui la lithiémie est élevée, le risque de toxicité est augmenté en présence de l'une des pathologies suivantes : hypertension, diabète, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale chronique, schizophrénie, maladie d'Addison.

Tout surdosage chez le patient traité au lithium de manière chronique doit être considéré comme potentiellement grave.

Surdosage aigu

Un surdosage aigu et unique est généralement associé à un risque faible. Généralement, les patients présentent des symptômes d'intensité légère uniquement, quelle que soit leur lithiémie. Néanmoins, des symptômes plus sévères peuvent survenir après un certain temps, si la clairance du lithium est diminuée en raison d'un trouble rénal. La dose létale en cas de surdosage unique est probablement supérieure à 5 g.

Surdosage aigu chez le patient traité au lithium de manière chronique

Chez le patient traité au lithium de manière chronique, le surdosage aigu peut entraîner une toxicité grave, même en cas de surdosage modéré, car les tissus extravasculaires sont déjà saturés en lithium.

Symptômes

Les premiers symptômes peuvent être retardés et le pic d'activité peut n'être atteint qu'après 24 heures, en particulier chez les patients non traités au lithium de manière chronique.

Légers : nausées, diarrhée, vision floue, polyurie, sensations d'étourdissement, léger tremblement au repos, faiblesse musculaire et somnolence.

Modérés : augmentation de la confusion, trou noir, fasciculation et augmentation des réflexes ostéo-tendineux, myoclonies, mouvements choréoathétosiques, incontinence urinaire ou fécale, augmentation de l'agitation suivie d'une stupeur. Hypernatrémie.

Sévères : coma, convulsions, syndrome cérébelleux, arythmie cardiaque, incluant bloc sino-auriculaire, bradycardie sinusale et jonctionnelle, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré. Hypotension ou rarement, hypotension, choc cardiogénique et insuffisance rénale.

Traitement

Il n'existe aucun antidote connu à l'intoxication au lithium.

En cas d'effets cumulatifs, le traitement au lithium doit être interrompu et les évaluations sériques pratiquées toutes les 6 heures. Une hydratation adéquate doit être assurée et tout déséquilibre hydro-électrolytique corrigé afin d'éviter tout risque d'hypernatrémie. La diurèse forcée ou les diurétiques sont contre-indiqués. Des mesures visant à contrôler une faible pression artérielle et l'apparition de convulsions peuvent faire partie des soins de maintien des fonctions vitales.

Tous les patients doivent rester en observation pendant au moins 24 heures. Les patients symptomatiques doivent être surveillés par ECG. Une faible pression artérielle sera corrigée.

Le lavage gastrique doit être envisagé chez l'adulte, dans l'heure suivant une prise supérieure à 4 g ou chez l'enfant, lorsque l'ingestion d'une dose importante est avérée. L'irrigation du côlon n'est pas efficace dans les situations d'accumulation chronique.

Remarque : le charbon activé n'absorbe pas le lithium.

Dans le cas d'une intoxication sévère, l'hémodialyse est préférable et doit être envisagée pour tous les patients présentant des caractéristiques neurologiques visibles. L'hémodialyse est la méthode la plus efficace pour abaisser rapidement la lithiémie, toutefois, un effet rebond peut être observé une fois l'hémodialyse achevée. Des traitements prolongés ou répétés peuvent s'avérer nécessaires.

L'hémodialyse sera également envisagée en cas de surdosage aigu, de surdosage aigu chez le patient traité de manière chronique ou de surdosage chronique chez les patients présentant des symptômes graves, quelle que soit leur lithiémie. Le traitement approprié doit être discuté avec le centre national anti-poison.

Remarque : une amélioration clinique est généralement plus longue à obtenir qu'un abaissement de la lithiémie, quelle que soit la méthode utilisée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antipsychotiques, code ATC : N05AN01

Mécanisme d'action

À ce jour, le mécanisme d'action exact du lithium dans la régulation de l'humeur n'est pas connu, bien qu'un grand nombre des activités cellulaires du lithium aient été caractérisées.

Le carbonate de lithium est utilisé en tant que source d'ions lithium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lithium est administré sous la forme de sels de lithium, lesquels sont complètement absorbés après administration orale. La concentration plasmatique maximale de Camcolit-250 se situe 1,5 à 2 heures après la prise.

Distribution

La distribution du lithium est générale et atteinte en 6 à 10 heures, avec des concentrations plus élevées dans les os, la thyroïde et certaines zones du cerveau que dans le sérum. Les ions lithium ne sont pas fixés aux protéines plasmatiques.

Le lithium passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination

Les ions lithium ne sont pas métabolisés. Le lithium est presque totalement excrété par voie rénale dans les urines. L'ion Li^+ a une demi-vie plasmatique d'environ 24 heures (plage comprise entre 12 et 48 heures), laquelle est également dépendante de la durée du traitement, de la fonction rénale et de l'âge du patient. Au niveau rénal, le lithium a des effets similaires à ceux du sodium. Une fois filtré au niveau glomérulaire, 70 % à 80 % du lithium est réabsorbé avec le sodium dans le tube proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé, mais pas dans le tube distal. L'équilibre en sodium a des effets sur sa réabsorption ; dans le cas d'un équilibre en sodium négatif (hyponatrémie), à la fois les ions lithium et sodium sont réabsorbés, ce qui peut entraîner une augmentation de la lithiémie et une intoxication au lithium si l'apport reste inchangé.

Des demi-vies allant jusqu'à 36 heures ont été rapportées chez le sujet âgé et entre 40 et 50 heures chez le patient atteint de troubles rénaux. Il est par conséquent possible que l'état d'équilibre ne soit obtenu qu'entre 4 et 7 jours après le début du traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas fourni d'autres informations que celles déjà mentionnées dans le présent RCP.

Le lithium a montré des effets tératogènes chez le rat et la souris, mais pas chez le lapin ni chez le primate. Chez le rat, le lithium a entraîné une réduction du poids fœtal, une réduction du nombre de fœtus vivants, un retard de développement du squelette et une toxicité rénale chez la portée à des doses toxiques pour la mère.

Chez le rat mâle, le lithium a provoqué des modifications morphologiques et histologiques de l'épithélium des tubes séminifères et des spermatides à des doses similaires à la dose humaine, ainsi qu'une réduction du poids des organes reproducteurs mâles et une réduction de la spermatogénèse à des doses plus de 20 fois supérieures à la dose humaine. La marge de sécurité de ces effets ne peut être estimée en raison d'un manque de données d'exposition.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon de maïs

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs prégélatinisé

Pelliculage du comprimé

Hypromellose

Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte polyproylène contenant 100 ou 1000 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malte

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE127705

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 octobre 1984

Date du dernier renouvellement : 16 novembre 1991

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation: 09/2024