RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TERALITHE 250 mg, comprimé sécable, boite de 100

2. COMPOSITION

CARBONATE DE LITHIUM..... 250,00 MG

Quantité correspondant en mEq de lithium……...6,8 mEq

POUR UN COMPRIME SÉCABLE.

Liste des excipients :

- Amidon de blé
- Amidon de pomme de terre
- Stéarate de magnésium

EXCIPIENT À EFFET NOTOIRE : AMIDON DE BLÉ (CONTENANT DU GLUTEN) (VOIR RUBRIQUE 4.4).

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés sécables, boite de 100

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines et la réponse clinique. Les doses nécessaires pour maintenir une lithiémie active varient selon les individus.

Il faut la stabiliser au plus faible taux efficace.

Concentration plasmatique minimale efficace recommandée ($C_{min.}$) :

La lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mEq/l, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (forme à libération immédiate ou à libération prolongée).

Horaire de la concentration minimale efficace ($T_{min.}$)

Cet horaire diffère selon la forme pharmaceutique administrée.

Avec TERALITHE 250 mg, comprimé (forme à libération immédiate), la concentration plasmatique minimale efficace se situe le matin, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise de la veille au soir, et juste avant la première prise du jour (tandis que cette concentration minimale efficace se situe le soir avec la forme à libération prolongée).

Horaire du dosage et niveau de la lithiémie de contrôle

Sous traitement par TERALITHE 250 mg comprimé, les contrôles de lithiémie effectués le matin déterminent la concentration minimale efficace, comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l (tandis qu'avec TERALITHE LP 400 mg, forme à libération prolongée, ce sont les contrôles du soir qui déterminent la concentration minimale efficace, ceux du matin déterminent la concentration intermédiaire).

En résumé :

	HORAIRES DE DOSAGES	
FORMES PHARMACEUTIQUES	Le matin (12 heures après la prise)	Le soir (24 heures après la prise)
TERALITHE 250 mg comprimé sécable	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace	
TERALITHE LP 400 mg comprimé sécable	0,8 à 1,2 mEq/l conc. à la 12ème heure	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace

Les doses nécessaires pour maintenir la lithiémie entre 0,5 et 0,8 mEq/l (ou mmol/l) varient selon les individus.

A titre indicatif :

- La posologie initiale avec TERALITHE 250 mg comprimé forme à libération immédiate est de 10 à 20 mEq de lithium par jour, soit 2 à 3 comprimés répartis en 3 prises au cours des repas. Le médicament doit être pris au cours des repas pour tenir compte des données actuelles sur la chronobiologie du lithium, la dose la plus élevée devant être administrée le soir. La posologie ultérieure sera adaptée à partir des lithiémies matinales déterminées 2 fois par semaine au début.
- Un tableau de correspondances posologiques est présenté pour la substitution de traitement entre TERALITHE 250 mg, comprimé et TERALITHE LP 400 mg :

POSOLOGIE QUOTIDIENNE DE TERALITHE 250 mg FORME A LIBERATION IMMEDIATE	TRAITEMENT PAR LA FORME A LIBERATION PROLONGEE TERALITHE LP 400 mg EN PRISE VESPERALE UNIQUE A 20 H
500 mg (2 cp)	600 mg (1,5 cp)
625 mg (2,5 cp)	800 mg (2 cp)
750 mg (3 cp)	800 mg (2 cp) ou 1000 mg (2,5 cp) *
875 mg (3,5 cp)	1000 mg (2,5 cp)
1000 mg (4 cp)	1200 mg (3 cp)
1125 mg (4,5 cp)	1200 mg (3 cp) ou 1400 mg (3,5 cp) *
1250 mg (5 cp)	1400 mg (3,5 cp)

**En fonction de la lithiémie obtenue avec TERALITHE 250 mg, comprimé (forme à libération immédiate).*

Quelle que soit la forme pharmaceutique utilisée :

- En cas de taux sériques insuffisants, la dose est augmentée par palier d'un demi-comprimé.
- Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre, puis tous les deux mois.

Population pédiatrique : L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.

Sujet âgé : Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique.
- Insuffisance cardiaque.
- Maladie d'Addison.

- Syndrome de Brugada ou antécédent familial de syndrome de Brugada.
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

En cas d'insuffisance rénale préexistante, avant toute prescription de TERALITHE, l'évaluation du rapport bénéfice/risque fera l'objet d'une concertation entre le psychiatre et le néphrologue (voir rubrique 4.3).

En cas d'apparition d'une insuffisance rénale, le contrôle de la lithiémie et de la créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine devra être plus fréquent. En cas d'aggravation rapide et/ou d'une clairance de la créatinine ≤ 40 ml/min, l'arrêt du lithium doit être envisagé après concertation entre le psychiatre et le néphrologue.

Sont susceptibles d'entraîner un surdosage, en raison du risque de réabsorption tubulaire accrue (voir rubrique 4.9) :

- Les régimes désodés et de façon générale toutes déplétions hydrosodées,
- l'insuffisance rénale,
- l'association avec les médicaments pouvant augmenter la lithiémie (voir rubrique 4.5).

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).

La prise concomitante de ce médicament avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, la carbamazépine, les diurétiques de l'anse et thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les corticoïdes, est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Amidon de blé (contenant du gluten)

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé ne contient pas plus de 6,79 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

Précautions d'emploi

Examens à pratiquer avant le traitement :

- Mesure de la fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockroft et Gault) et de la calcémie et recherche d'une protéinurie.
- A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).
- Ionogramme sanguin, numération et formule sanguine.
- Examen cardiaque : le lithium entraîne des modifications de repolarisation surtout aux fortes doses ou en cas de surdosage. Il doit être utilisé avec précaution, et après avis spécialisé chez les sujets ayant des troubles du rythme paroxystiques ou chroniques. Le lithium est susceptible d'allonger l'intervalle QT. Ce traitement doit être évité chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (tels qu'allongement de l'intervalle QT, bradycardie, hypokaliémie).
- Thyroïde : dosage de l'hormone thyroïdienne et de la TSH plasmatique (en cas d'hypothyroïdie, elle devra être corrigée avant le début du traitement).
- Vérification de la glycémie à jeun : en cas de prise de poids un autre contrôle devra être effectué en cours de traitement.
- EEG : risque de perturbation en cas d'atteinte du seuil épileptique ou d'antécédents comitiaux.

Au cours du traitement :

- Réaliser des contrôles réguliers de la créatinémie et de la calcémie.
- Surveiller régulièrement la fonction cardiaque (surveillance ECG).
- Surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH).
- Assurer le maintien du taux sérique du lithium comme indiqué pour chacune des 2 formes pharmaceutiques (voir rubrique 4.2).
- Informer le patient que l'apparition de polydipsie et/ou de polyurie, doit motiver une consultation. Dans ces cas, l'ionogramme et la fonction rénale seront surveillés.

- Equilibre hydro-électrolytique
  - Ne pas modifier les apports sodés.
  - En cas de modification des apports sodés (troubles digestifs, restriction sodée, syndrome fébrile, …) surveiller la lithiémie de manière rapprochée.
  - Une surveillance doit être réalisée pour s'assurer que la prise d'aliments et de boissons est normale afin de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique.
  - Cela peut être particulièrement important en cas de temps chaud ou sur le lieu de travail.
- Il est indispensable d'expliquer le principe du traitement au malade car l'équilibration de la lithiémie est impossible sans la régularité des prises et la rigueur des contrôles (voir rubrique 4.2).

Des informations claires sur les symptômes d'intoxication doivent être données au malade traité à long terme par le lithium. Dès le premier signe de toxicité, le patient doit consulter un médecin et la lithiémie doit être contrôlée.

- Eviter l'absorption de boissons alcoolisées.
- La prudence est recommandée chez les patients épileptiques ou traités par un médicament abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.8).
- En cas de céphalées persistantes et/ou de troubles visuels, un bilan ophtalmologique avec fond d'œil s'impose à la recherche d'un œdème papillaire.
- 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. 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.

Patients âgés

Les patients âgés sont particulièrement sensibles à la toxicité du lithium et peuvent présenter des effets indésirables à des concentrations habituellement bien tolérées par des patients plus jeunes.

La prudence est également recommandée car l'excrétion du lithium peut être diminuée chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.

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

Associations déconseillées

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : azilsartan, candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) et, par extrapolation, tous les A.I.N.S. incluant les inhibiteurs de la Cox-2, sauf les salicylés (voie générale)

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Carbamazépine

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

+ Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques et apparentés

Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ Autres médicaments modifiant l'équilibre hydro-électrolytique tels que les corticostéroïdes

Augmentation de la lithiémie (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie de lithium.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de convention (IEC)

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un IEC est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.

<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

+ Calcitonine

Risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par la calcitonine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Mannitol, glycérol, acétazolamide

Diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Théophylline

Diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ 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.

+ Bicarbonate de sodium, chlorure de sodium

Risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium. Eviter les surcharges sodées et tenir compte de la présence de sodium dans certains médicaments comme les antiacides.

+ Neuroleptiques

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques pouvant être fatal ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Méthyldopa

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Métronidazole

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

<u>Associations à prendre en compte</u>

+ Caféine

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement par orlistat.

***Syndrome sérotoninergique :**

Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- Psychiques (agitation, confusion, hypomanie),

- Moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- Végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma),
- Digestifs (diarrhée).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Chez la femme en âge de procréer, à l'instauration du traitement, on s'assurera de l'absence de grossesse, de la mise en place d'une contraception efficace et la patiente devra être informée du potentiel tératogène du lithium. L'absence de grossesse sera vérifiée régulièrement.

Grossesse

Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques dont la maladie d'Ebstein. En raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de 3-4 fois celui observé dans la population générale qui est d'approximativement 2-3 %.

Chez une patiente traitée au lithium souhaitant un enfant, il est conseillé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle.

Le traitement au lithium ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier au cours des 9 premières semaines d'aménorrhée (fin de l'organogénèse cardiaque), à moins qu'il ne soit jugé essentiel pour la santé de la mère.

L'arrêt du lithium devra être progressif :

- Dans le cas d'une grossesse planifiée, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une période d'au moins 3 mois.
- En cas de grossesse débutée sous traitement, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, c'est à dire avant le 16ème jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours). Une exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse nécessite la réalisation d'une échocardiographie à la recherche d'éventuelles malformations.

Si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :

- Echocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations,
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre,
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles,
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements,
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète fœtal insipide rapportés).

Dans le post-partum, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie.

Surveillance du nouveau-né :

Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches.

Les nouveau- nés peuvent montrer des signes de toxicité au lithium.

Des troubles néonataux réversibles ont été rapportés, notamment cardiaques, rénaux, thyroïdiens et neurologiques (hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Une surveillance adaptée du nouveau-né sera mise en place. On peut s'aider d'une lithiémie au sang du cordon.

Allaitement

L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez les nouveau-nés allaités (hypotonie, hypothermie, cyanose).

Fertilité

Des études chez des rats exposés au lithium ont montré une altération de la fertilité mâle (voir rubrique 5.3). Des études in vitro et des cas rapportés chez l'homme traité par le lithium suggèrent un effet sur la qualité du sperme. Le lithium pourrait aussi avoir un impact sur la fertilité humaine.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs et les utilisateurs de machines, sur les risques de sédation, léthargie, obnubilation, tremblement des mains, états convulsifs et vertiges liés à la prise de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont habituellement réversibles avec une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Les signes les plus fréquents d'un risque de surdosage : nausées, tremblements, soif et troubles de l'équilibre. En cas d'apparition de ces signes, il est nécessaire de surveiller la lithiémie et d'adapter le traitement.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Hyperleucocytose avec hyperneutrophilie et lymphocytopénie.

Affections endocriniennes

- Goitre isolé (euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie).
- Hypercalcémie (fréquence : très fréquente), hyperparathyroïdisme, adénome parathyroïdien, hyperplasie parathyroïdienne (fréquence indéterminée) : cette dernière peut être liée à un adénome.

Investigations

- Prise de poids,
- Hypermagnésémie.

Affections du système nerveux

- Tremblements, notamment tremblements des mains, sédation, léthargie, obnubilation, confusion, délire, nystagmus, vertiges, états convulsifs (voir rubriques 4.4 et 4.5), rarement syndrome sérotoninergique (en association), hypertension intracrânienne bénigne, troubles extrapyramidaux, encéphalopathie, syndrome cérébelleux (habituellement réversible). Ces symptômes peuvent entraîner une chute.

Une neuropathie périphérique peut survenir lors de traitement prolongé et est habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques

- Arythmies cardiaques principalement bradycardie, bloc sino-auriculaire, modifications de l'ECG telles que anomalies du segment ST avec onde T aplatie, voire négative en dehors de tout surdosage et ne nécessitant pas l'interruption de la lithiothérapie et allongement de l'intervalle QT, bloc auriculo-ventriculaire, parfois complet, notamment lors de surdosage, cardiomyopathie. Une dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire a été décrite.
- Fréquence indéterminée : Syndrome de Brugada (révélation/aggravation)

Affections gastro-intestinales

- Nausées, vomissements, diarrhée, dysgueusie.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Acnés ou éruptions acnéiformes, aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes, alopécie, réaction lichénoïde médicamenteuse.
- Fréquence indéterminée : Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Affections oculaires

- Irritation oculaire (réversible dans la plupart des cas) ; gonflement du disque optique avec augmentation de la pression intracrânienne (œdème papillaire) pouvant entraîner des troubles de la vue (généralement réversibles) ; exophtalmie (pas toujours associée avec des troubles thyroïdiens).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Hypotonie musculaire, rhabdomyolyse.

Affections du rein et des voies urinaires

- Soif et polyurie (voir rubrique 4.4),
- Possibilité de diabète insipide néphrogénique et de syndrome néphrotique (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique lors de traitements prolongés pouvant évoluer vers une atteinte rénale irréversible et conduire à l'insuffisance rénale terminale malgré l'arrêt du lithium.
- Fréquence indéterminée : microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs (lors d'une thérapie à long terme) (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Œdème périphérique.
- Urticaire et angiooedème liés à la présence de certains excipients.

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 le système national de

déclaration : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Les signes les plus courants en cas de surdosage sont les suivants : encéphalopathie, syndrome cérébelleux avec des symptômes tels que faiblesse musculaire, manque de coordination, somnolence, vertiges, ataxie, nystagmus, tremblements, troubles de la vigilance, hyperréflexie, convulsions, coma, troubles digestifs, modifications électrocardiographiques : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT.

Une déshydratation, avec troubles électrolytiques et insuffisance rénale peut être observée, notamment au décours des surdosages massifs.

En cas de surdosage, l'hospitalisation est nécessaire. Un traitement d'appoint, incluant la correction du déséquilibre hydro-électrolytique, doit être mis en place, si nécessaire.

Les diurétiques ne doivent pas être utilisés (voir rubrique 4.5).

Dans certains cas de surdosage avec insuffisance rénale ou d'intoxication grave (par exemple avec coma), le recours à l'épuration extrarénale pourra être nécessaire.

Compte tenu de la pharmacocinétique du produit, une surveillance prolongée est recommandée, ainsi l'hémodialyse doit être continuée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de lithium dans le sang ou dans le dialysat. Les lithiémies doivent être surveillées pour prendre en compte une possible remontée des concentrations sériques de lithium dû à son accumulation intracellulaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotique. Lithium, code ATC : N05AN01 (N : Système nerveux central).

Normothymique ou régulateur de l'humeur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les ions lithium sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal.

L'équilibre est atteint entre le 5ème et le 8ème jour.

Avec TERALITHE 250 mg la concentration plasmatique est atteinte en 2 à 4 heures après l'administration orale.

En prise unique la biodisponibilité de la forme à libération immédiate est plus élevée de 20 à 30 % par rapport à celle de la forme LP.

En prise réitérée, à l'état d'équilibre, la biodisponibilité des 2 formes est équivalente.

Distribution

Le lithium présente un volume de distribution peu élevé (0,8 l/kg en moyenne).

Le lithium passe dans le placenta et dans le lait maternel.

Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique est d'environ 24 heures.

Métabolisme et excrétion

La voie prédominante d'excrétion est le rein (90%).

La clairance totale représente environ 20% du débit de filtration glomérulaire.

La clairance rénale du lithium est constante pour un individu donné, de même que le rapport lithium salivaire/lithium plasmatique. La compétition entre les ions lithium et sodium lors de la réabsorption au niveau du tubule proximal explique que de grandes variations dans l'élimination du sodium perturbent la lithiémie (voir rubrique 4.3).

Le lithium est hémodialysable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, le lithium possède un potentiel tératogène (malformations cardio-vasculaires).

Sa prescription chez la femme en âge de procréer doit obéir à des règles de sécurité (voir rubrique 4.6).

Des études publiées chez le rat mâle ont montré une diminution de la spermatogénèse, une altération de la fertilité, et des effets indésirables sur les organes reproducteurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

3 ans.

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.4. Nature du conditionnement primaire

100 comprimés sous plaquettes (PVC/Alu).

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste II

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026