



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

carbonate de lithium

TERALITHE 250 mg, comprimé sécable

B/100 (CIP : 34009 313 763 3 0)

TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée

B/60 (CIP : 34009 337 273 6 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2013)	N05AN01 (Antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« - Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. - Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	TERALITHE 250 mg, comprimé sécable : 31/03/1992 TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée : 18/02/1994 (procédure nationale) Rectificatif du 29/06/2015. (cf Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AN Lithium N05AN01 Lithium

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 04/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de TERALITHE reste important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 28/03/2008 au 31/12/2009 et du 01/01/2010 au 31/12/2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Grossesse et allaitement » et « Effets indésirables ». (cf. Annexe)

En janvier 2015, à la lumière des données disponibles, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a conclu à des preuves suffisantes pour soutenir qu'une utilisation à long terme du lithium est susceptible d'entraîner des microkystes, oncocytes et carcinomes rénaux des tubes collecteurs. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lithium devaient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit, comme décrit ci-dessous. Des activités de pharmacovigilance de routine devaient être entreprises pour mieux caractériser le risque.

RCP :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs rénales : des cas de microkystes, oncocytes 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).

4.8 Effets indésirables

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

Une variation clinique a été déposée le 30 mars 2015 à l'ANSM afin d'implémenter ces informations dans les AMM des spécialités TERALITHE.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), TERALITHE a fait l'objet de 378 668 prescriptions (300 958 prescriptions de TERALITHE LP 400 mg et 77 710 prescriptions de TERALITHE 250 mg).

TERALITHE est majoritairement prescrit dans les troubles affectifs bipolaires (72% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles bipolaires et les états schizo-affectifs intermittents et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de TERALITHE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

► TERALITHE 250 mg et TERALITHE LP 400 mg entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive des épisodes thymiques du trouble bipolaire et des états schizo-affectifs intermittents ou dans le cadre d'un traitement à visée curative des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque est moyen.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans la prévention des épisodes thymiques du trouble bipolaire et des états schizo-affectifs intermittents est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TERALITHE reste important dans les indications de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ NICE clinical guideline. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Issued in September 2014, last modified in April 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/guidance-bipolar-disorder-the-assessment-and-management-of-bipolar-disorder-in-adults-children-and-young-people-in-primary-and-secondary-care-pdf>.

² HAS - Guide ALD. Troubles bipolaires. Mai 2009. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf. Consulté le 10 avril 2015

³ The NICE Guideline on treatment and management [CG178]. Psychosis and schizophrenia in adults. February 2014. Disponible sur <http://www.nice.org.uk/guidance/CG178>.

07 ANNEXE

TERALITHE 250 mg comprimé sécable - TERALITHE LP 400 mg comprimé à libération prolongée

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p>Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p>- Enfant : L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.</p> <p>- Sujet âgé : Chez le sujet âgé, les posologies initiales et d'entretien doivent être plus basses et augmentées plus progressivement.</p>

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité à l'un des constituants.- Allaitement (cf. rubrique Grossesse et allaitement).- Insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique. <p>- Comprimés à 250 mg : hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité à l'un des constituants.- 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- Comprimés à 250 mg : chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde</p> <p>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 Contre-indications).</p> <p>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.</p> <p>Sont susceptibles d'entraîner un surdosage, en raison du risque de réabsorption tubulaire accrue (voir rubrique Surdosage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> . les régimes désodés et de façon générale toutes déplétions hydrosodées . l'insuffisance rénale . l'association avec les médicaments pouvant augmenter la lithiémie (voir rubrique Interactions). 	<p>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi Mises en garde</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Sont susceptibles d'entraîner un surdosage, en raison du risque de réabsorption tubulaire accrue (voir rubrique 4.9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> . 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). <p>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, est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à 250 mg : Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>Précautions d'emploi :</p> <p><u>Examens à pratiquer avant le traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (cf. Grossesse et allaitement). - 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 prudence, et après avis spécialisé chez les sujets ayant des troubles du rythme paroxystiques ou chroniques. Le lithium est à éviter en cas d'altération de la fonction ventriculaire. - 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 	<p>Précautions d'emploi :</p> <p><u>Examens à pratiquer avant le traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 à éviter en cas d'altération de la fonction ventriculaire 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 congénital 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

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p><u>Au cours du traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser des contrôles réguliers de la créatinémie et de la calcémie. - Assurer le maintien du taux sérique du lithium comme indiqué pour chacune des 2 formes pharmaceutiques (cf. Posologie et mode d'administration). - Ne pas modifier les apports sodés. - 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 (cf. Posologie et mode d'administration). - Eviter l'absorption de boissons alcoolisées. - 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. 	<p><u>Au cours du traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - <u>Equilibre hydro-électrolytique</u> 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). - Eviter l'absorption de boissons alcoolisées. - <u>La prudence est recommandée chez les patients épileptiques ou traités par un médicament abaissant le seuil épiléptogène" (voir rubrique 4.8).</u> - 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.

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>La prise concomitante de ce médicament avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, la carbamazépine, la chlorpromazine, les diurétiques, la fluphénazine, l'halopéridol, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la thioridazine est déconseillée (voir rubrique Interactions)</p>	<p>- Syndrome de Brugada Le lithium peut masquer ou aggraver un syndrome de Brugada, une maladie héréditaire du canal sodique cardiaque avec des modifications électrocardiographiques caractéristiques (bloc de branche droit et augmentation du segment ST au niveau des dérivations précordiales droites) pouvant entraîner un arrêt cardiaque ou une mort subite. Le lithium ne doit pas être administré aux patients ayant un syndrome de Brugada 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.</p> <p>La prise concomitante de ce médicament avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS, la carbamazépine, la chlorpromazine, les diurétiques, la fluphénazine, l'halopéridol, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la thioridazine est déconseillée (voir rubrique Interactions)</p> <p>- 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).</p> <p>- Enfants L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant.</p>

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p> <p>Associations déconseillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : 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 IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie. - AINS et, par extrapolation, tous les AINS, 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. - Diurétiques : 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. - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium. 	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p> <p>Associations déconseillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie. - AINS et, par extrapolation, tous les AINS 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. - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.
<ul style="list-style-type: none"> - Vérapamil : risque de neurotoxicité avec, éventuellement, augmentation de la lithiémie. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium. 	<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

<p>- Chlorpromazine : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithiémie.</p> <p>- Fluphénazine : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithiémie.</p> <p>- Halopéridol : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithiémie.</p> <p>Thioridazine : syndrome confusionnel, hypertonie, hyperréflexivité avec parfois augmentation rapide de la lithiémie.</p> <p>- 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.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</p> <p>- Clozapine : risque de troubles neuropsychiques (myoclonies, désorientation, tremblements). Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de l'association.</p> <p>- Méthylidopa : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.</p> <p>- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique**. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de l'association.</p> <p>- Topiramate : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et biologique. Adaptation de la posologie du lithium.</p>	<p>- 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.</p> <p>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.</p> <p>- Topiramate (pour des doses de topiramate ≥ 200 mg/j) : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et biologique. Adaptation de la posologie du lithium.</p> <p>- 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.</p> <p>- Neuroleptiques : Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.</p> <p>- Méthylidopa : augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.</p> <p>- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique**. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début de l'association.</p> <p>Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) : Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.</p>
	<p>- Metronidazole : Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.</p> <p>Associations à prendre en compte</p>

**** 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.

- 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.

RCP actuel 11/07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p><u>4.6 Grossesse et allaitement</u></p> <p>Grossesse :</p> <p>En clinique, les données disponibles concernent des études de petite taille, de qualité méthodologique inégale. Cependant, elles vont dans le sens d'une élévation du risque de malformations, essentiellement cardiaques, associée à l'exposition au lithium in utero. Toutefois, en raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque ne peut être quantifié précisément. En tout état de cause, il est inférieur à 10 %.</p> <p>Chez une femme bien équilibrée souhaitant un enfant, la poursuite du traitement est possible en cours de grossesse moyennant un dépistage échocardiographique fœtal.</p> <p>Si l'état maternel le permet, on peut aussi envisager un arrêt de traitement jusqu'à la fin du second mois de grossesse.</p> <p>Il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours plutôt que de l'arrêter brutalement. 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 16^{ème} jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours). Le lithium pourra être réintroduit après le 50^{ème} jour post-conceptionnel (9 semaines d'aménorrhée).</p> <p>En cas de grossesse sous traitement, une surveillance échocardiographique pourra être proposée si l'exposition a eu lieu pendant l'organogenèse cardiaque (une prise de lithium entre 4 semaines d'aménorrhée et 2 jours et 9 semaines d'aménorrhée).</p>	<p><u>4.6 Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Femmes en âge de procréer</u></p> <p>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.</p> <p><u>Grossesse :</u></p> <p>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 %.</p> <p>Chez une patiente traitée au lithium souhaitant un enfant, il est conseillé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle.</p> <p>Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée (fin de l'organogénèse cardiaque). L'arrêt du lithium devra être progressif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 16^{ème} jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours). <p>Une exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse nécessite la réalisation d'une échocardiographie à la recherche d'éventuelles malformations.</p>

RCP France 07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p><u>Surveillance maternelle :</u> - Au cours de la grossesse : Il est souhaitable de contrôler le plus fréquemment possible la lithiémie maternelle tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre, afin d'obtenir des lithiémies efficaces les plus basses possibles.</p> <p>- 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.</p> <p><u>Surveillance du nouveau-né :</u> Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches. Quelques cas isolés de troubles néo-nataux réversibles sont rapportés (cardiaques, rénaux et thyroïdiens). Il est donc souhaitable de surveiller la fonction cardiaque, rénale et thyroïdienne du nouveau-né. On peut s'aider d'une lithiémie au sang du cordon.</p> <p>Allaitement : L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage variable du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez le nouveau-né (hypotonie, hypothermie, cyanose).</p>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 foetal insipide rapportés). <p>Dans le <i>post-partum</i>, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie.</p> <p><u>Surveillance du nouveau-né :</u> Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches. Les nouveau-nés peuvent montrer des signes de toxicité au lithium. Des troubles néo-nataux 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.</p> <p>Allaitement : L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage variable du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez les nouveau-nés allaités (hypotonie, hypothermie, cyanose).</p>

RCP France 07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Effets indésirables, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - digestifs : nausées, vomissements, diarrhée. - psychiques : sédation, léthargie, obnubilation. - neurologiques : tremblements des mains, états convulsifs, vertiges, rarement syndrome sérotoninergique (en association), hypertension intracrânienne bénigne. - musculaires : hypotonie musculaire. - prise de poids. - goitre isolé (euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie). - accidents cardiaques : une dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire a été décrite. De très rares cas de bradycardie, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, parfois complet, notamment lors de surdosage. Fréquemment, anomalies du segment ST avec onde T aplatie, voire négative en dehors de tout surdosage et ne nécessitant pas l'interruption de la lithiothérapie. - accidents sanguins : hyperleucocytose avec hyperneutrophilie et lymphocytopenie 	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables sont habituellement réversibles avec une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections hématologiques et du système lymphatique Hyperleucocytose avec hyperneutrophilie et lymphocytopenie • Affections endocriniennes <ul style="list-style-type: none"> . goitre isolé (euthyroïdie) ou associé à une hypothyroïdie (parfois hyperthyroïdie). . Hypercalcémie et/ou hyperparathyroïdie : cette dernière peut-être liée à un adénome. • Investigations prise de poids, hypermagnésémie • Affections du système nerveux <i>Tremblements, notamment</i> tremblements des mains, sédation, léthargie, obnubilation, confusion, nystagmus, vertiges, états convulsifs, rarement syndrome sérotoninergique (en association), hypertension intracrânienne bénigne, troubles extrapyramidaux. . • 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.

RCP France 07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<ul style="list-style-type: none"> - soif et polyurie. - Possibilité de diabète insipide néphrogénique et de syndrome néphrotique. - Manifestations cutanées : acnés ou éruptions acnéiformes, aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes. - Très rares cas d'alopecie. - Très rares cas d'hypercalcémie et/ou d'hyperparathyroïdie : cette dernière peut-être liée à un adénome. 	<ul style="list-style-type: none"> • Affections gastro-intestinales nausées, vomissements, diarrhée, dysgueusie • Affections de la peau et du tissu sous-cutané acnés ou éruptions acnéiformes, aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes, alopecie. • Affections musculo-squelettiques et systémiques hypotonie musculaire. • Affections du rein et des voies urinaires <ul style="list-style-type: none"> - 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 • Troubles généraux et anomalies au site d'administration Œdème périphérique <p>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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>

RCP France 07/2007	RCP (rectificatif AMM 29/06/2015)
<p>4.9 Surdosage</p> <p>Les signes de surdosage sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des signes cardiovasculaires avec des troubles de la conduction sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire avec parfois bloc auriculo-ventriculaire complet. - des signes neurologiques avec possibilité de syndrome cérébelleux, troubles de la vigilance, hyperréflexie puis coma vigile. <p>Le syndrome cérébelleux est habituellement réversible mais peut, de manière exceptionnelle, être définitif, notamment en cas d'association à une hyperthermie.</p> <p>L'apparition de ces signes nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'arrêt immédiat du traitement, - le contrôle en urgence de la lithiémie, - l'augmentation de l'excrétion du lithium par alcalinisation des urines, diurèse osmotique (mannitol) et adjonction de chlorure de sodium. <p>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.</p>	<p>4.9 Surdosage</p> <p>Les signes les plus courants en cas de surdosage sont les suivants: tremblements, syndrome cérébelleux, troubles de la vigilance, hyperréflexie, convulsions, coma, troubles digestifs, modifications électrocardiographiques : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT.</p> <p>Le syndrome cérébelleux est habituellement réversible mais peut, de manière exceptionnelle, être définitif, notamment en cas d'association à une hyperthermie.</p> <p>Une déshydratation, avec troubles électrolytiques et insuffisance rénale peut être observée, notamment au décours des surdosages massifs.</p> <p>L'apparition de ces signes nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'arrêt immédiat du traitement, - le contrôle en urgence de la lithiémie, - l'augmentation de l'excrétion du lithium par alcalinisation des urines, diurèse osmotique (mannitol) et adjonction de chlorure de sodium. <p>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.</p> <p>Les diurétiques ne doivent pas être utilisés (voir rubrique 4.5).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>