Milano, 21 giugno 2016

# Principi di psicofarmacologia clinica

## (efficacia e sicurezza, uso off-label, schemi terapeutici, …)

Maurizio Bonati, Clavenna Antonio

Dipartimento di Salute Pubblica
Laboratorio per la Salute Materno Infantile

# Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi

Nome: **Maurizio Bonati**
Ente di appartenenza: **IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano**

Impiego nell'industria farmaceutica o di altri settori nel corso degli ultimi cinque anni;
appartenenza al personale;
attività varie (consulenza, etc.);
interessi finanziari nel capitale;
benefici diretti o indiretti;
altri interessi o fatti a beneficio del proprio nucleo familiare: **NESSUNO**

In fede:

Milno, 21 giugno 2016

Prologo

ELSEVIER

# PSYCHOTROPIC DRUGS

*Edited by*

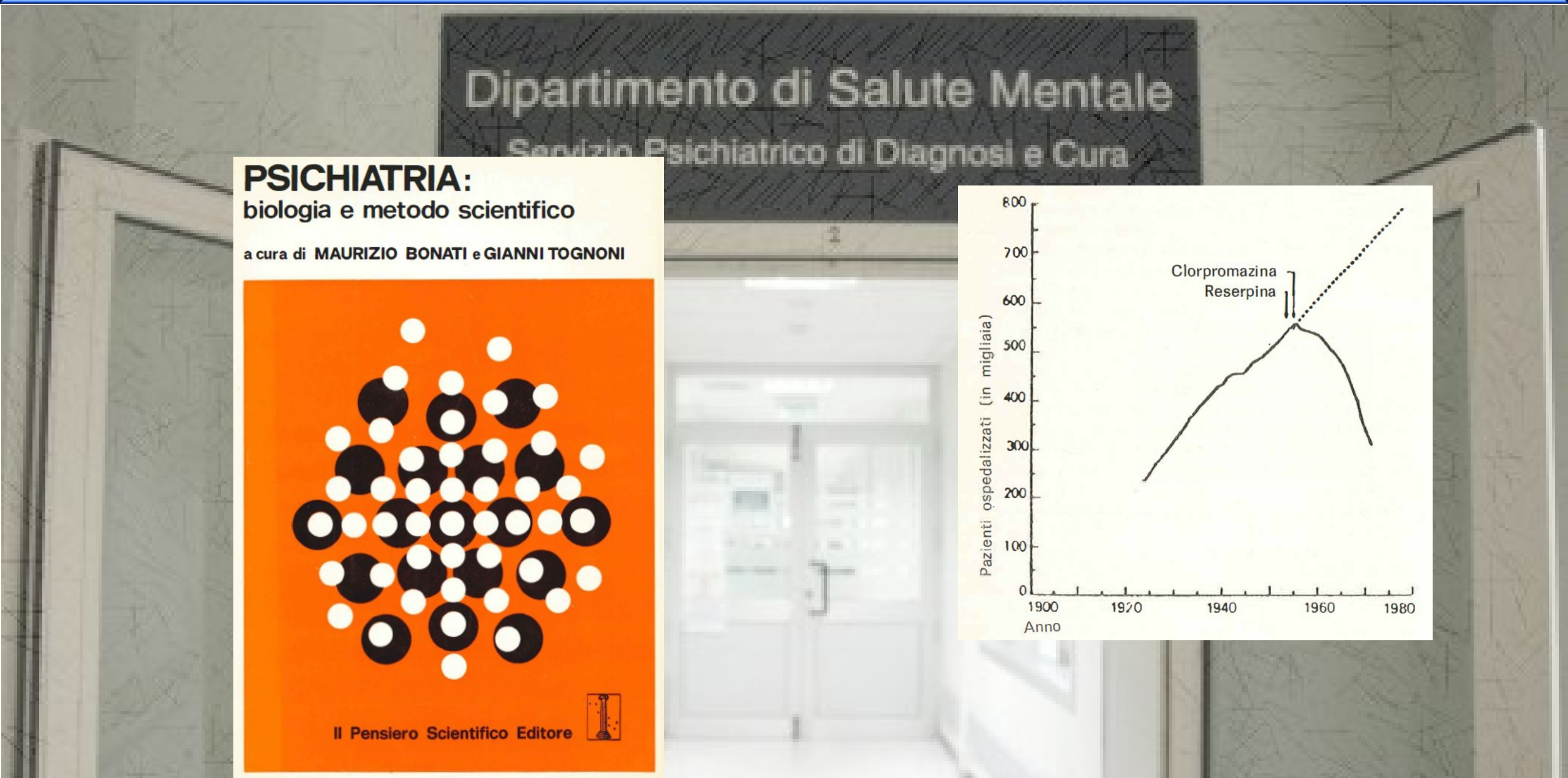
S. GARATTINI AND V. GHETTI

MILAN (ITALY)

ELSEVIER PUBLISHING COMPANY

AMSTERDAM – LONDON – NEW YORK – PRINCETON

1957


Dipartimento di Salute Mentale
Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura
PSICHIATRIA:
biologia e metodo scientifico
a cura di MAURIZIO BONATI e GIANNI TOGNONI
Il Pensiero Scientifico Editore
Clorpromazina
Reserpina
Pazienti ospedalizzati (in migliaia)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
1900
1920
1940
1960
1980
Anno

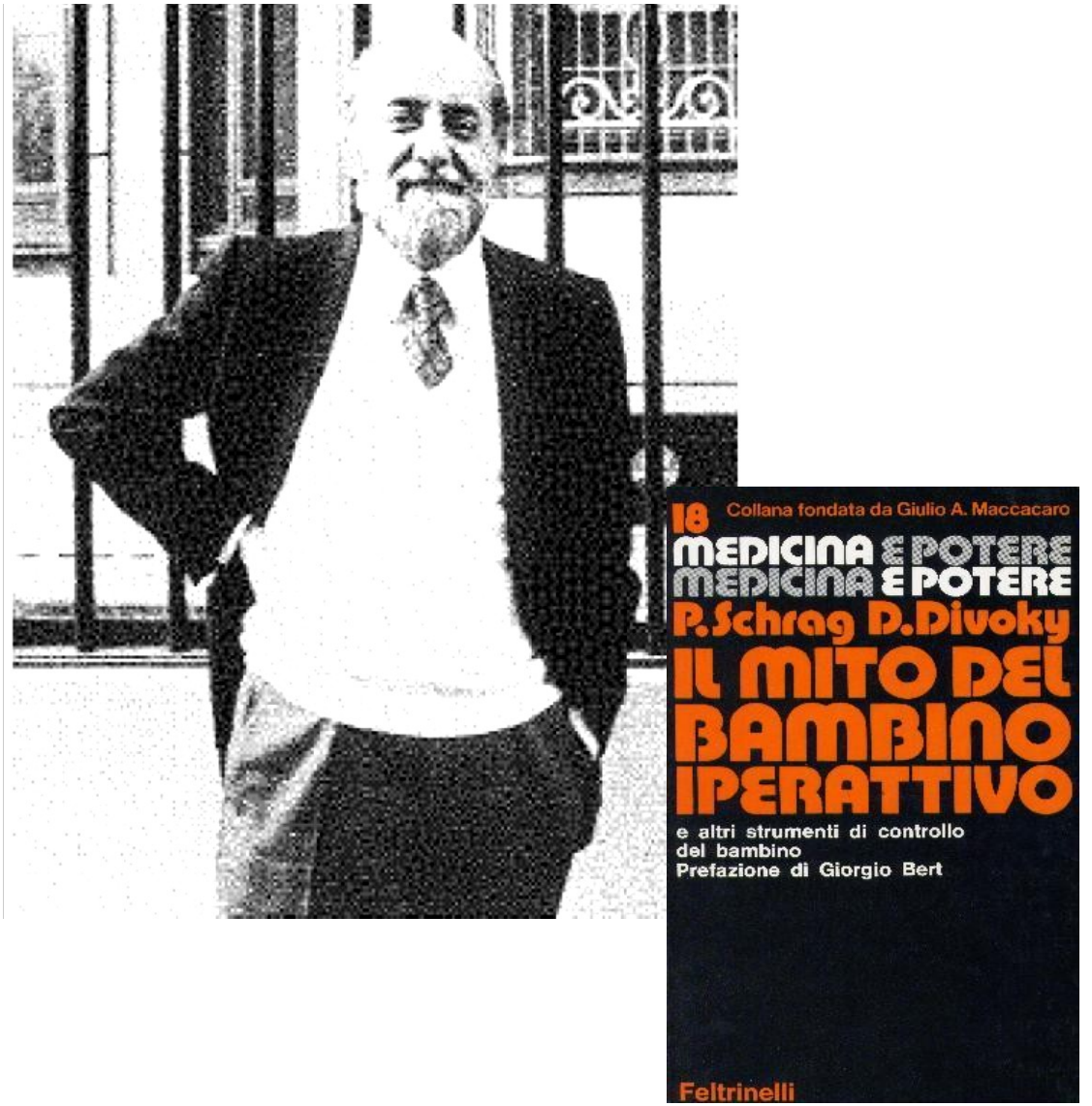
# 1971 (1969)

***Setting:*** Modena scuole materne

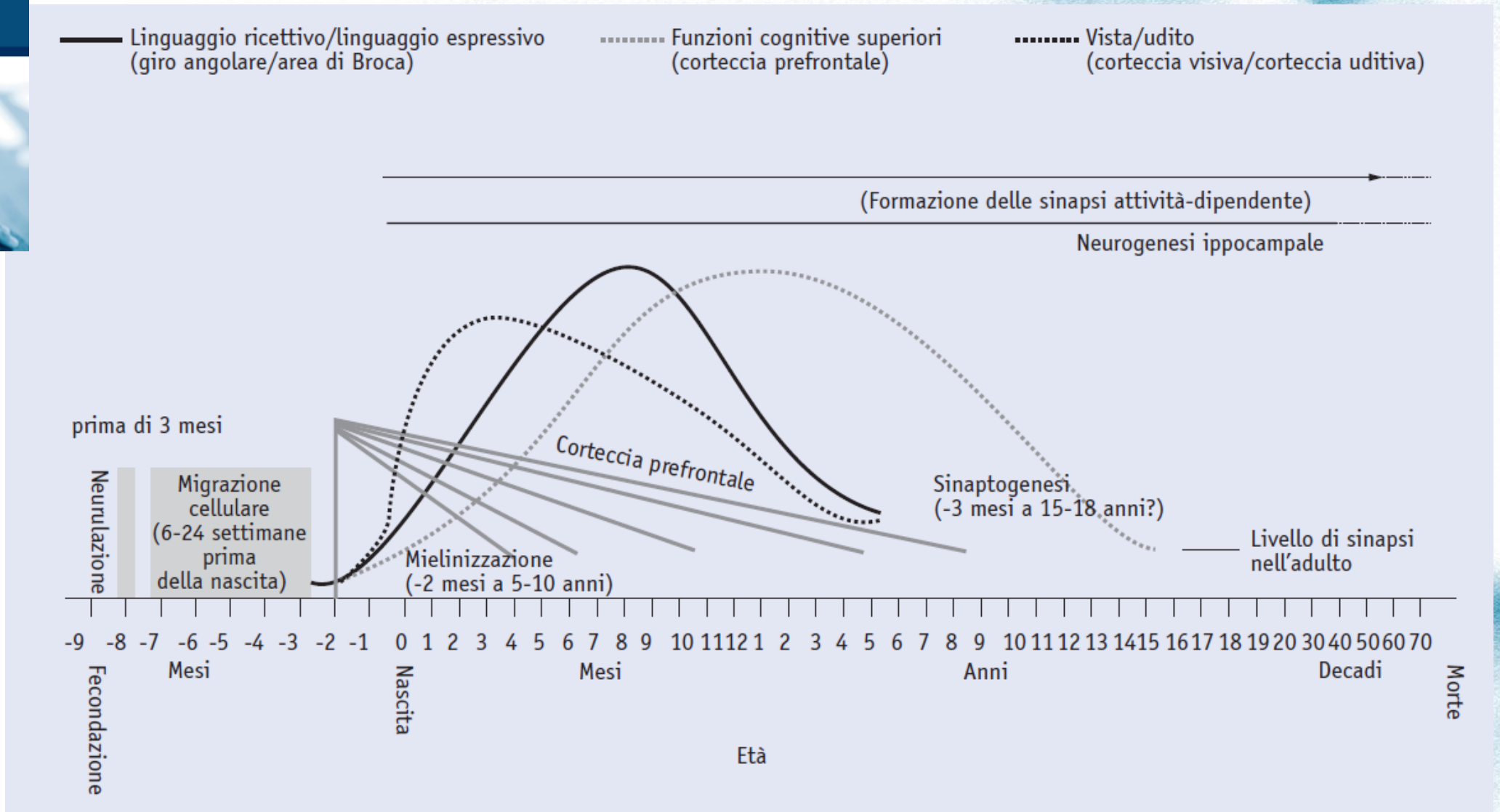
***Popolazione:*** Bambini 3-6 anni e le maestre

***Risultati:*** Survey 150/629 (**25%**) **disturbi (turbe) del comportamento** (aggressività, crisi di collera, isolamento, mutacismo, anoresia nervosa, vomito, enuresi notturna, encopresi, …)
Trattamento: 4-6 mg/die periciazina (Neuleptil®) i bambini sono più "**adattati, socievoli, tranquilli**" …

***Conclusioni:*** "**il farmaco si è dimostrato elettivamente socializzante anche per il bambino di 3-6 anni frequentante la scuola materna**"



# Sviluppo del cervello umano




Modificata da Thompson RA e Nelson CA. Am Psychol 2001;56:5-15

# La vita è un continuo

**Neonati pretermine**

**< 36 settimane di gestazione**

**Sopravvivenza**

**Neonati a termine**

**0-27 giorni**

**Adattamento**

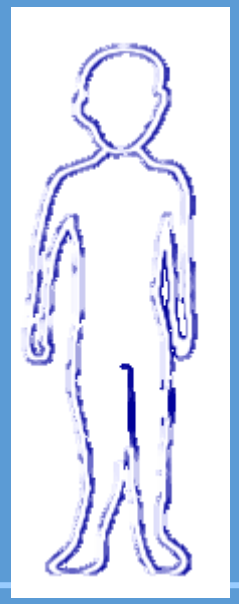
**Lattanti**

**28 giorni – 23 mesi**

**Crescita e proliferazione**

**Bambini**

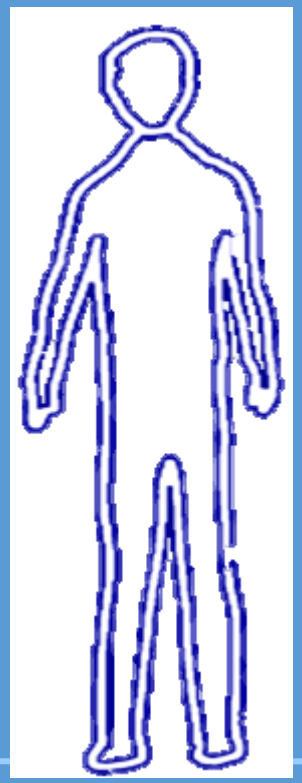
**2 - 11 anni**



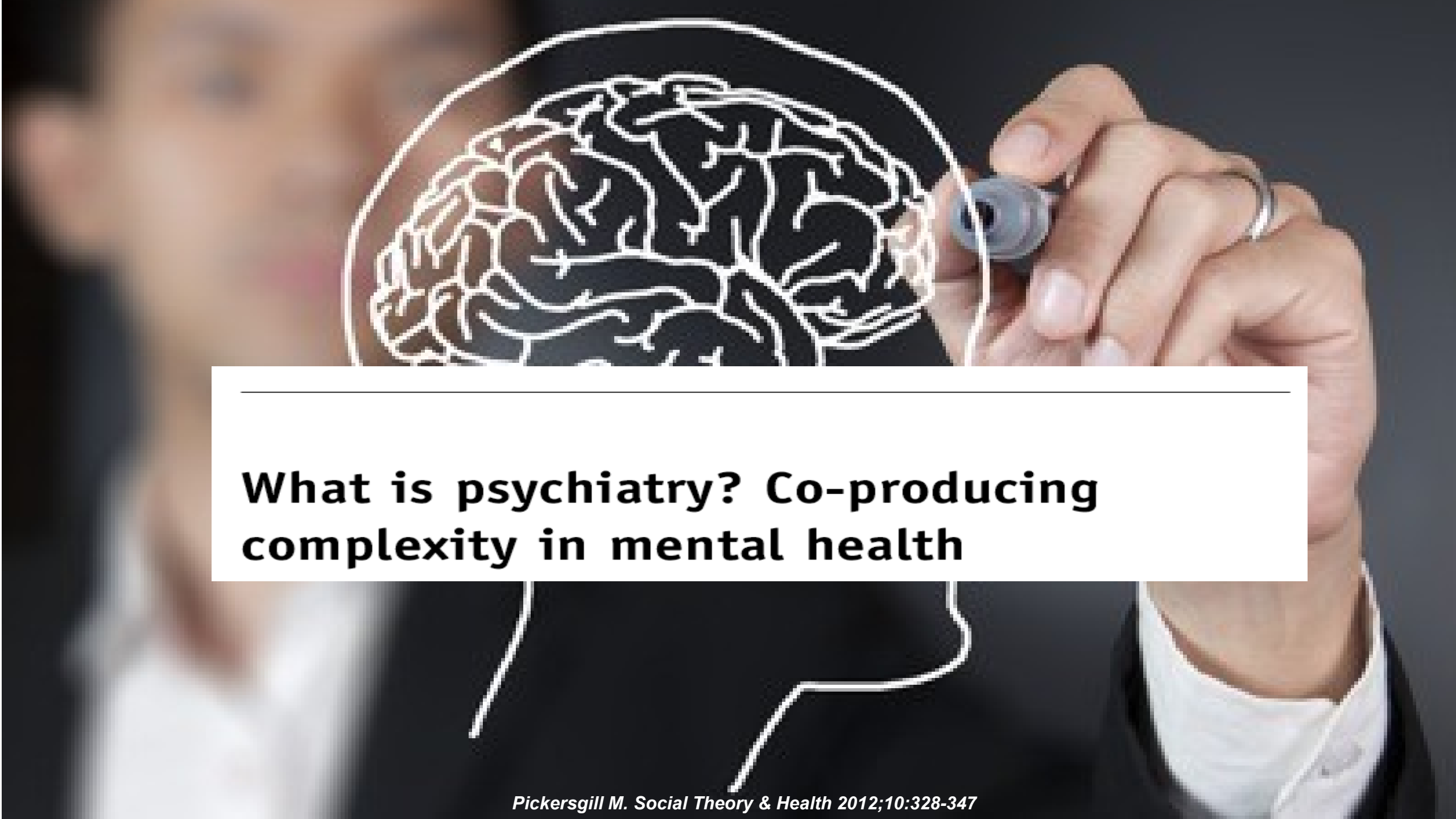
**Differenziamento**

**Adolescenti**

**12 - 17 anni**



**Riproduzione**



# What is psychiatry? Co-producing complexity in mental health

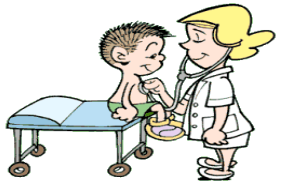
*Pickersgill M. Social Theory & Health 2012;10:328-347*

Già in carico alla Struttura

Altro specialista

Altra sede stessa UONPIA

Medico Curante



Neuropsichiatra privato

Altra UONPIA

Genitori

Psicoterapeuta

Ospedale

Psicologo

Altri parenti

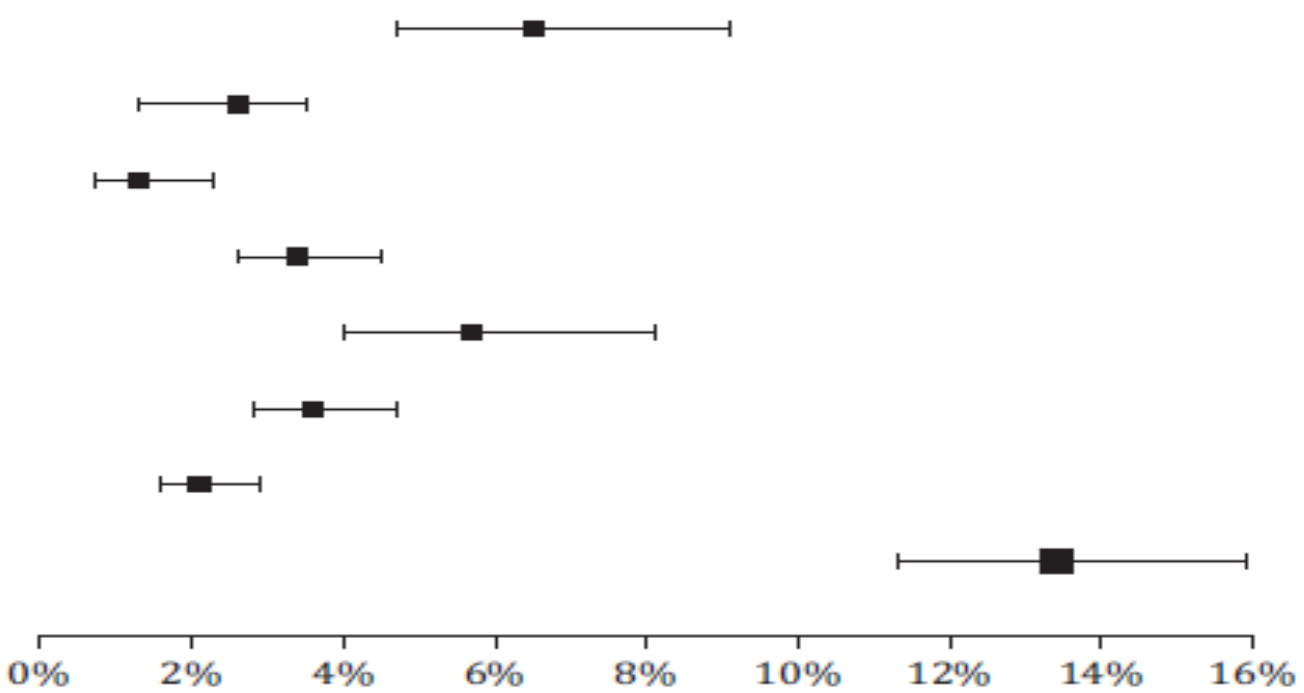
Servizi sociali

Tribunale

Scuola

# Prevalenza disturbi neuropsichiatrici in età evolutiva: studi epidemiologici

| Outcome | N studies | Sample size |
|---|---|---|
| Any anxiety disorder | 41 | 63130 |
| Any depressive disorder | 23 | 59492 |
| MDD | 22 | 68382 |
| ADHD | 33 | 77297 |
| Any disruptive behavior disorder | 19 | 38324 |
| ODD | 28 | 69799 |
| CD | 28 | 73679 |
| Any mental disorder | 41 | 87742 |

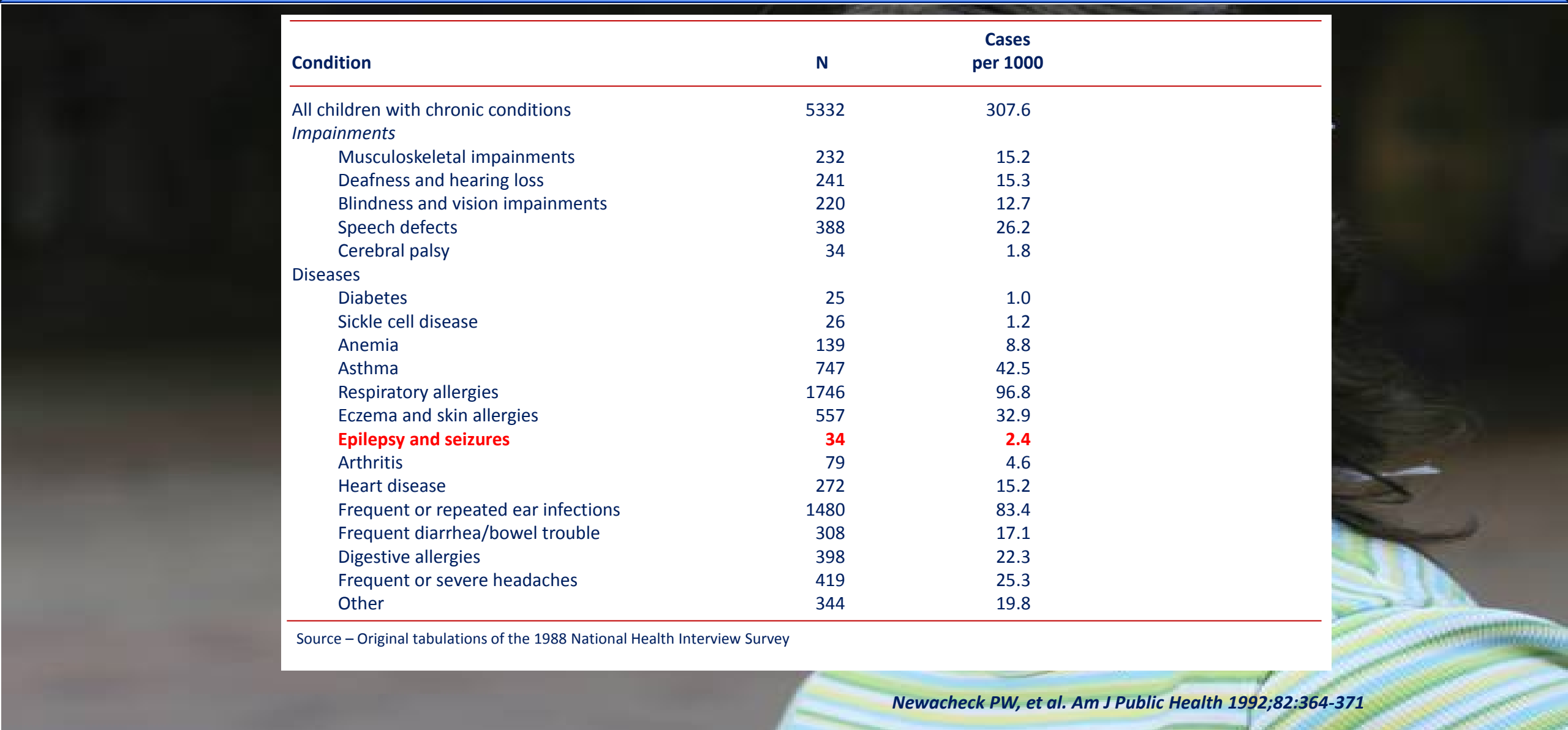



*Polanczyk GV, et al. JCPP 2015;56:345-365*

# Prevalenza di alcuni disturbi in età infantile e dell'adolescenza 1988

| Condition | N | Cases per 1000 |
|---|---|---|
| All children with chronic conditions | 5332 | 307.6 |
| *Impairments* | | |
| Musculoskeletal impairments | 232 | 15.2 |
| Deafness and hearing loss | 241 | 15.3 |
| Blindness and vision impairments | 220 | 12.7 |
| Speech defects | 388 | 26.2 |
| Cerebral palsy | 34 | 1.8 |
| Diseases | | |
| Diabetes | 25 | 1.0 |
| Sickle cell disease | 26 | 1.2 |
| Anemia | 139 | 8.8 |
| Asthma | 747 | 42.5 |
| Respiratory allergies | 1746 | 96.8 |
| Eczema and skin allergies | 557 | 32.9 |
| **Epilepsy and seizures** | **34** | **2.4** |
| Arthritis | 79 | 4.6 |
| Heart disease | 272 | 15.2 |
| Frequent or repeated ear infections | 1480 | 83.4 |
| Frequent diarrhea/bowel trouble | 308 | 17.1 |
| Digestive allergies | 398 | 22.3 |
| Frequent or severe headaches | 419 | 25.3 |
| Other | 344 | 19.8 |

Source – Original tabulations of the 1988 National Health Interview Survey



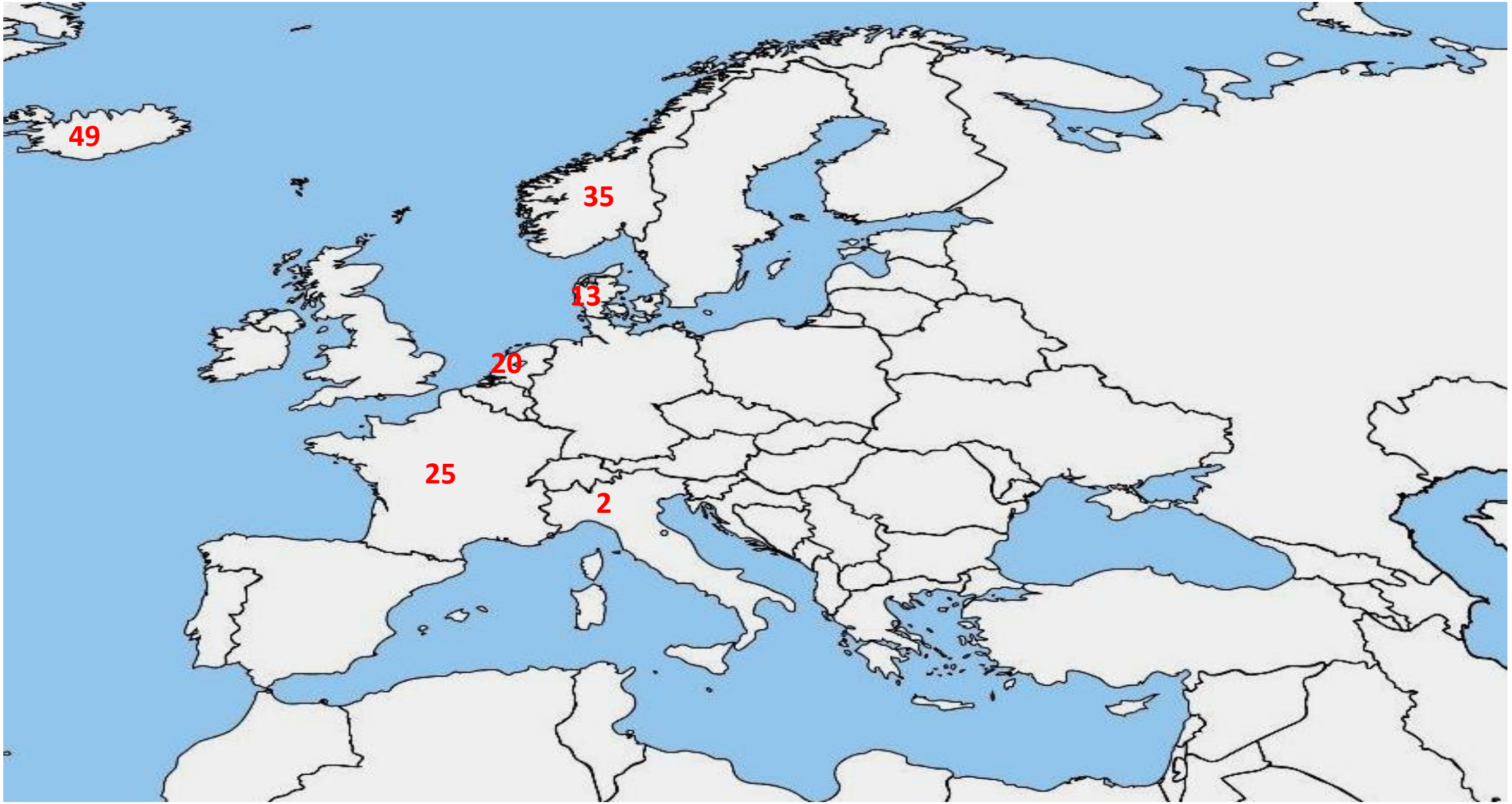
*Newacheck PW, et al. Am J Public Health 1992;82:364-371*

# Prevalenza (%) di alcuni disturbi in età infantile e dell'adolescenza 2008

| Health concern | 5–12 years Male | 5–12 years Female | 13–18 years Male | 13–18 years Female |
|---|---|---|---|---|
| **Anxiety** | 8.2 | 7.3 | 10.8 | 10.4 |
| **Attention** | 13.8 | 6.2 | 12.5 | 5.1 |
| **Behaviour** | **12.0** | **5.7** | **10.5** | **6.1** |
| **Learning problems** | **9.9** | **4.5** | **6.5** | **4.5** |
| **Depression** | **2.6** | **1.7** | **4.6** | **5.8** |
| Developmental delay or ID | 2.1 | 0.9 | 1.1 | 1.0 |
| Asthma | 23.2 | 17.9 | 22.6 | 20.4 |
| Chronic respiratory | 1.4 | 1.3 | 2.1 | 2.4 |
| Chronic allergies | 9.2 | 8.8 | 13.9 | 12.8 |
| Chronic orthopaedic | 3.4 | 3.6 | 10.5 | 8.8 |
| Chronic rheumatic | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |
| Dental | 11.9 | 14.2 | 16.2 | 22.7 |
| Diabetes | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 |
| Epilepsy | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.6 |
| Hearing impairment | 2.6 | 1.8 | 1.2 | 2.0 |
| **Sleep disturbance** | 4.8 | 3.1 | 6.6 | 6.7 |
| **Speech problems** | 5.8 | 2.1 | 1.9 | 1.5 |
| Vision problems | 7.2 | 7.8 | 9.9 | 14.7 |

*Waters E, et al. Child Care Health Dev 2008;34(4):418-29*

# Psicofarmaci


49
35
13
20
25
2

6
6
6
3
11
4
5
3
1
15
27
4

1
3
9
7
21
7
8
2
0.2
21
69
3

RESEARCH CONDUCT

# No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility

## SHORT HISTORY OF PAROXETINE AND STUDY 329

### 1992 >>>

FDA approves paroxetine for adults with depression

### 1994–1998 >>>

SmithKline Beecham conducts Study 329, a randomised placebo controlled trial of paroxetine in 275 adolescents with depression

### 2001 >>>

Keller and colleagues publish Study 329 in the *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Authors conclude that "paroxetine is generally well tolerated and effective"

### 2002 >>>

FDA states that Study 329 "should be considered as a failed trial." This year, over two million paroxetine prescriptions are written "off-label" for US children and adolescents A *Panorama* investigation takes a critical look at Seroxat use in the UK

### 2003 >>>

UK Committee on Safety of Medicines recommends that paroxetine not be used in children and adolescents with depression, citing concerns of increased risk of self harm and potentially suicidal behaviour

### 2004 >>>

FDA places black box warning, its most serious warning, on all antidepressants, stating that they increase the risk of suicidal thinking and suicidal behaviour in these age groups

### 2012 >>>

GlaxoSmithKline agrees to pay £2bn in largest ever US healthcare fraud settlement, partly for fraudulently promoting paroxetine

### 2013 >>>

**April-May:** Jon Jureidini (right) writes to GSK requesting help in getting Keller and colleagues' paper retracted; GSK responds that "GSK does not agree that the article is false, fraudulent or misleading"

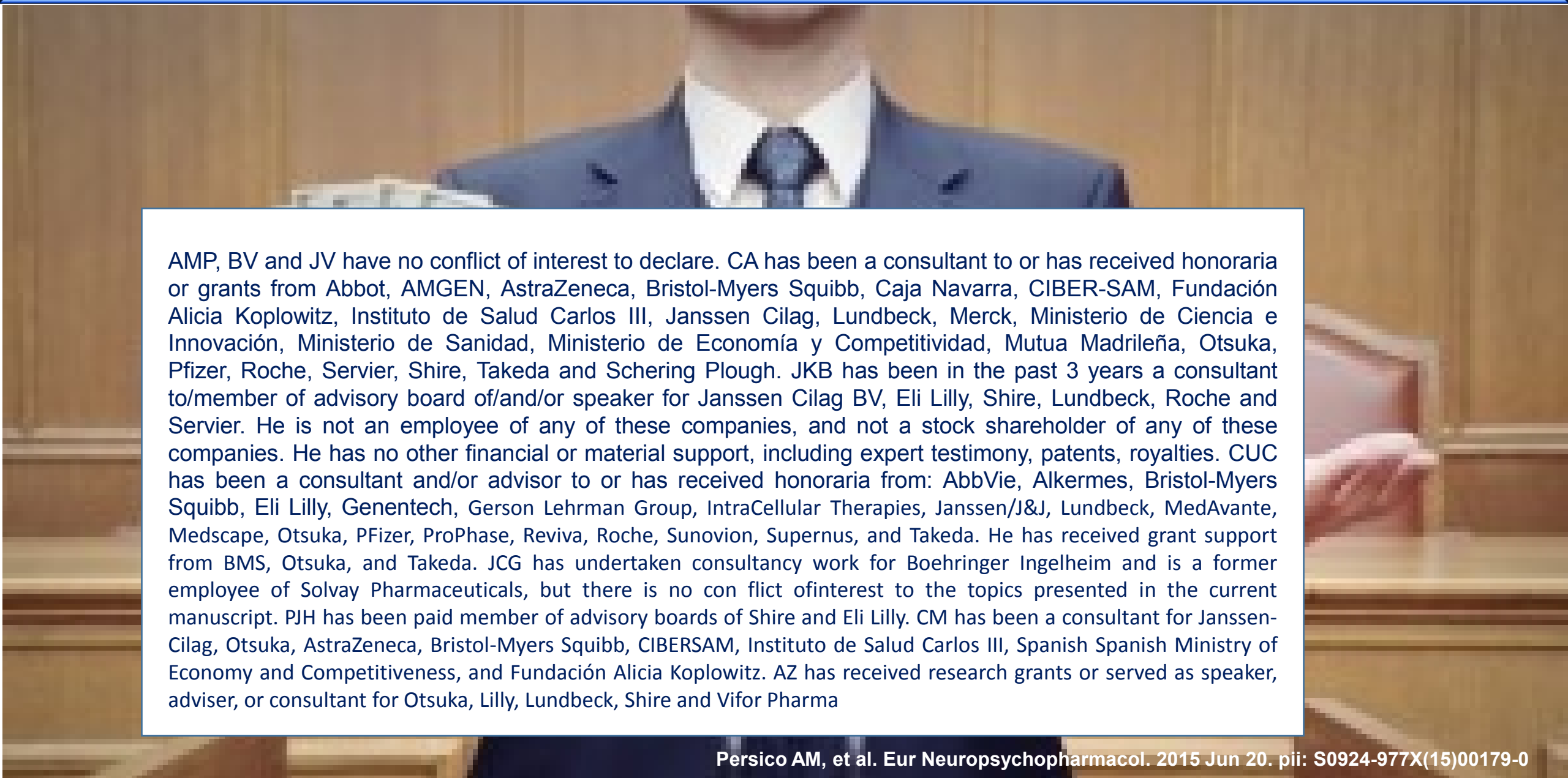
**June:** *The BMJ* publishes the restoring abandoned and invisible trials (RIAT) declaration; GSK expresses its support for RIAT, stating that "by making the clinical study reports available we are very happy for others to publish on the records if they wish to and if journals consider the work to be of scientific merit"

**July:** Jureidini announces his team's intent to republish Study 329 in accordance with the RIAT initiative

### 2015 >>>

*The BMJ* publishes RIAT reanalysis of Study 329. The seven restorative authors conclude: "Neither paroxetine nor high dose imipramine showed efficacy for major depression in adolescents, and there was an increase in harms with both drugs"

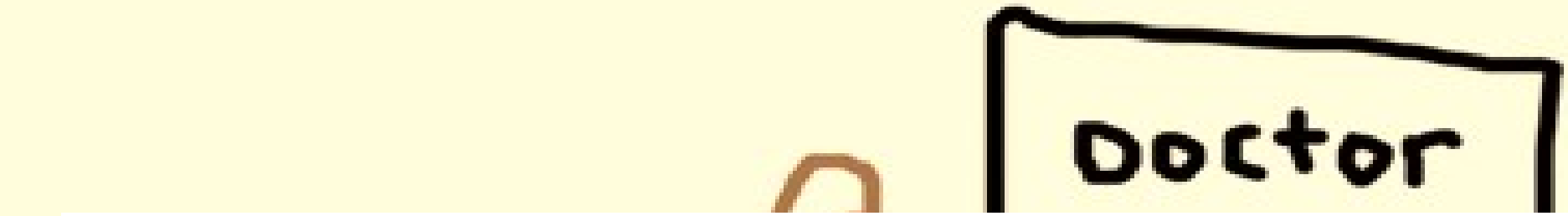
# Conflict of Interest Statement



AMP, BV and JV have no conflict of interest to declare. CA has been a consultant to or has received honoraria or grants from Abbot, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBER-SAM, Fundación Alicia Koplowitz, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Takeda and Schering Plough. JKB has been in the past 3 years a consultant to/member of advisory board of/and/or speaker for Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Shire, Lundbeck, Roche and Servier. He is not an employee of any of these companies, and not a stock shareholder of any of these companies. He has no other financial or material support, including expert testimony, patents, royalties. CUC has been a consultant and/or advisor to or has received honoraria from: AbbVie, Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genentech, Gerson Lehrman Group, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, Lundbeck, MedAvante, Medscape, Otsuka, PFizer, ProPhase, Reviva, Roche, Sunovion, Supernus, and Takeda. He has received grant support from BMS, Otsuka, and Takeda. JCG has undertaken consultancy work for Boehringer Ingelheim and is a former employee of Solvay Pharmaceuticals, but there is no con flict ofinterest to the topics presented in the current manuscript. PJH has been paid member of advisory boards of Shire and Eli Lilly. CM has been a consultant for Janssen-Cilag, Otsuka, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, and Fundación Alicia Koplowitz. AZ has received research grants or served as speaker, adviser, or consultant for Otsuka, Lilly, Lundbeck, Shire and Vifor Pharma

**Persico AM, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Jun 20. pii: S0924-977X(15)00179-0**

Uso razionale degli psicofarmaci




- ✓ Una completa anamnesi medica e psichiatrica (presente e remota) del paziente ma anche famigliare consente di scegliere la terapia (non solo farmacologica) più appropriata e di aumentare la compliance sia del paziente che della famiglia.

- ✓ Un colloquio anamnestico dovrebbe prevedere la valutazione dell'intero spettro psicopatologico, non limitandosi alla raccolta dei sintomi correlati con il motivo della richiesta.

File Ricovero Help

ADHD
- PAGINA INIZIALE
- PRIMA VISITA - 1
  - Primo contatto con il centro di riferimento
  - Anamnesi personale
  - Anamnesi famigliare
  - Valutazione
  - Diagnosi
  - Prescrizione
  - Esame obiettivo
  - Esami strumentali
  - Fine prima visita
- Uscita del paziente dal registro

# Anamnesi famigliare

ADHD->PRIMA VISITA - 1->Anamnesi famigliare

ANAMNESI PADRE

Ignota
- ( ) Si
- (•) No

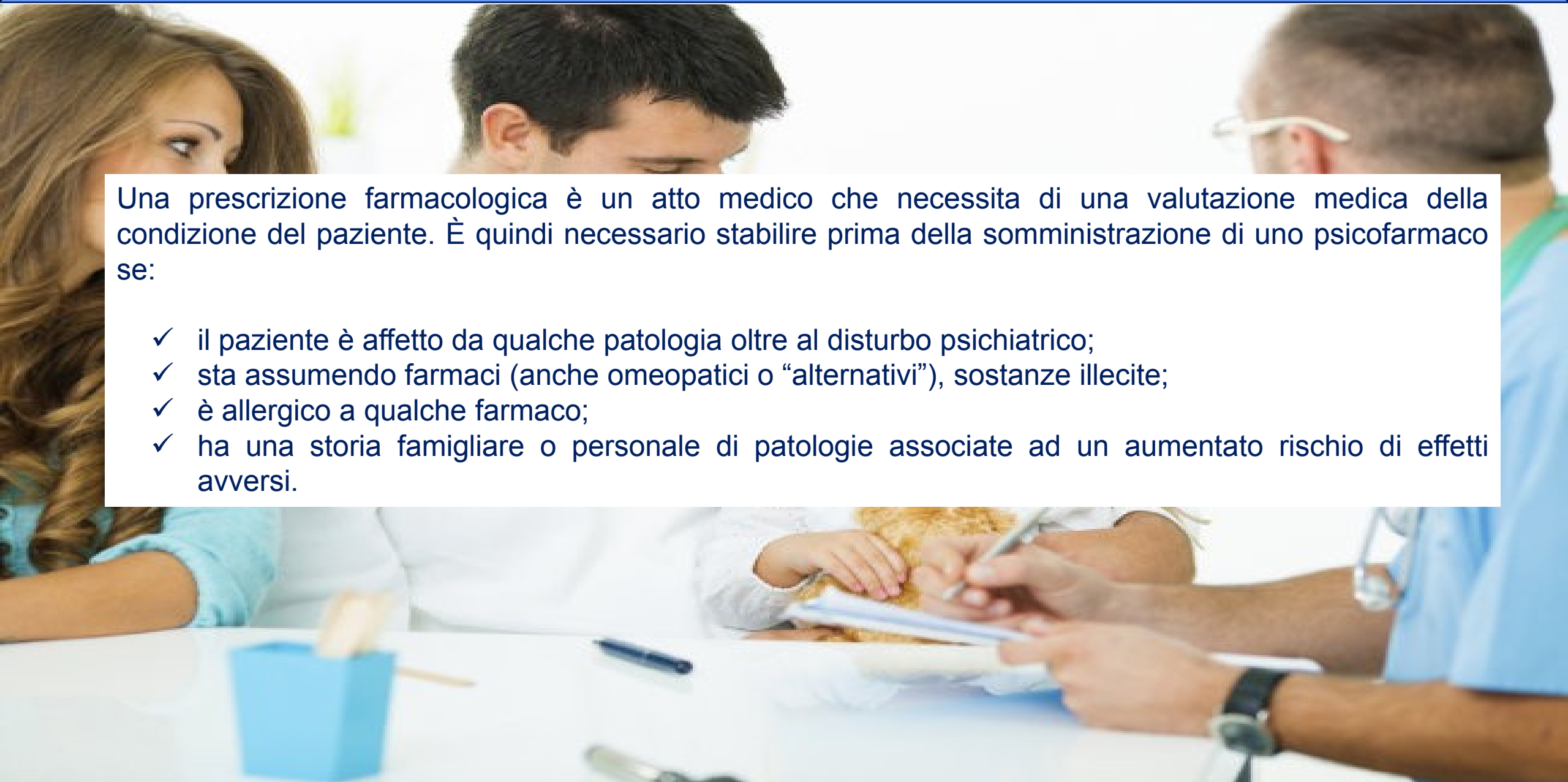
Presenza di patologie?
- (•) Si
- ( ) No

Vari aspetti dell'anamnesi del padre

- [ ] Sospetto di ADHD
- [ ] Disturbi dell'apprendimento
- [ ] Depressione
- [ ] Ansia
- [ ] Cefalea
- [ ] Epilessia/ convulsioni
- [ ] Abuso di sostanze
- [ ] Disturbi schizofrenici
- [ ] Disturbo ossessivo compulsivo
- [ ] Tic/ sindrome di Tourette
- [ ] Disturbo di condotta/ problemi con la legge
- [ ] Mania
- [ ] Disturbi pervasivi dello sviluppo
- [ ] Altre patologie neurologiche
- [ ] Altre patologie psichiatriche
- [ ] Altre patologie croniche

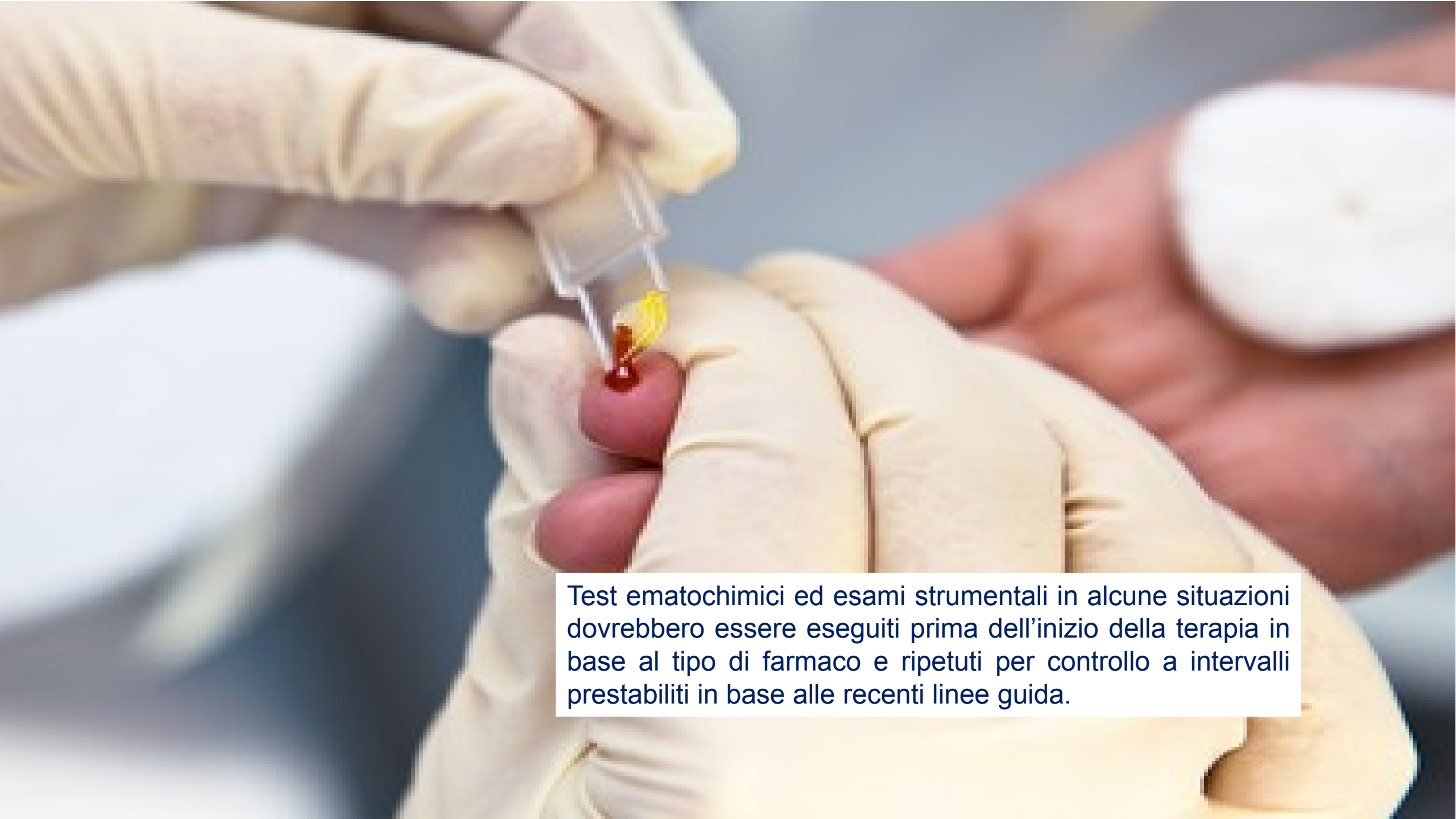
ANAMNESI FAMIGLIA PATERNA

Ignota
- ( ) Si
- ( ) No



Una prescrizione farmacologica è un atto medico che necessita di una valutazione medica della condizione del paziente. È quindi necessario stabilire prima della somministrazione di uno psicofarmaco se:

- ✓ il paziente è affetto da qualche patologia oltre al disturbo psichiatrico;
- ✓ sta assumendo farmaci (anche omeopatici o “alternativi”), sostanze illecite;
- ✓ è allergico a qualche farmaco;
- ✓ ha una storia famigliare o personale di patologie associate ad un aumentato rischio di effetti avversi.

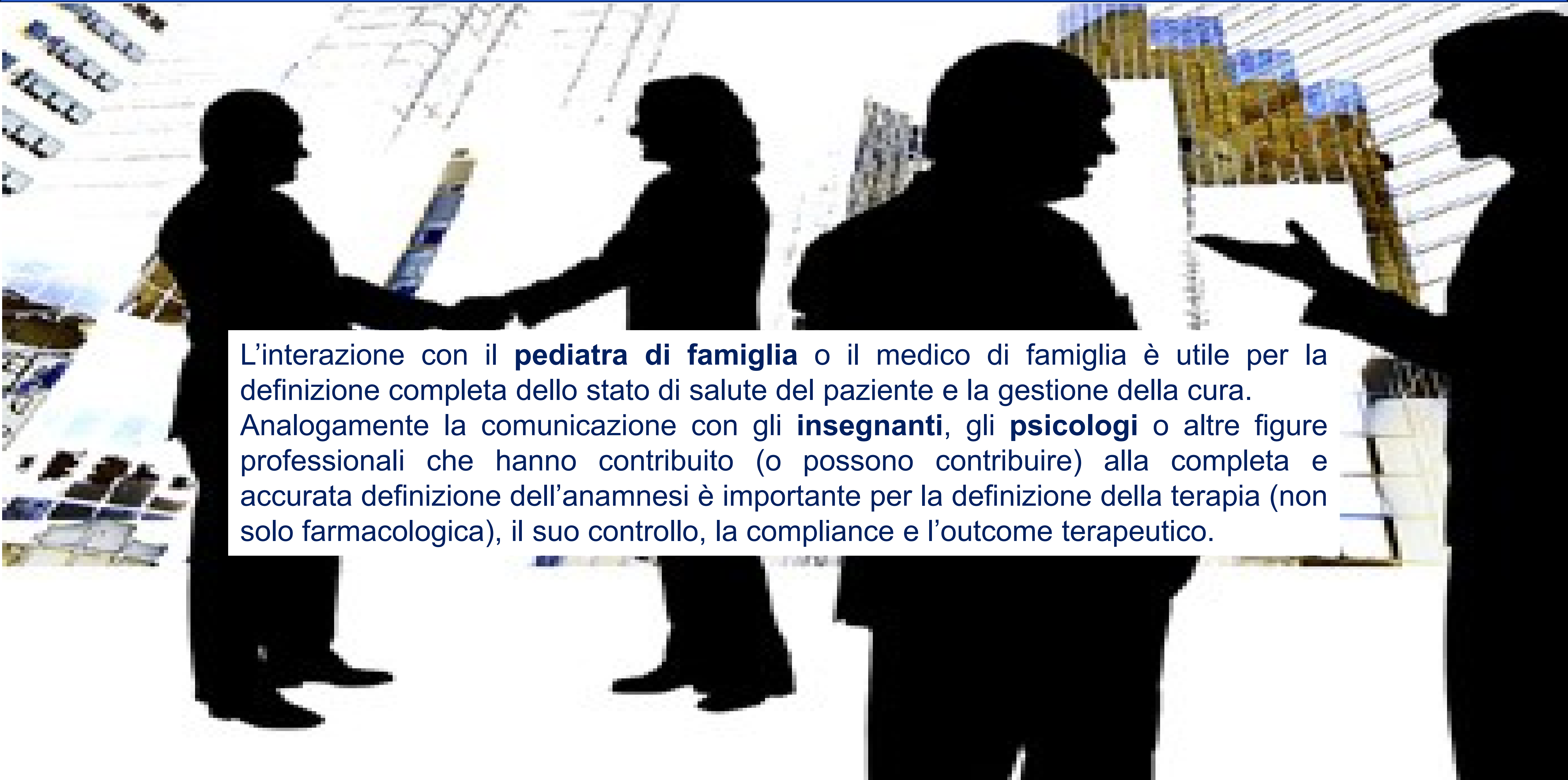


Test ematochimici ed esami strumentali in alcune situazioni dovrebbero essere eseguiti prima dell’inizio della terapia in base al tipo di farmaco e ripetuti per controllo a intervalli prestabiliti in base alle recenti linee guida.

# Valutazione pre-trattamento e monitoraggio durante il trattamento

| | Valutazione pre-trattamento | Monitoraggio settimanale per le prime 6 settimane | Monitoraggio a 3 mesi | Monitoraggio successivo ogni 6 mesi | Monitoraggio regolare durante il trattamento, specialmente durante la titolazione |
|---|---|---|---|---|---|
| Peso | X | X | X | X | |
| Altezza | X | | | X | |
| Circonferenza vita e fianchi | X | | | X | |
| Frequenza | X | | X | X | |
| Pressione | X | | X | X | |
| Glicemia a digiuno | X | | X | X | |
| $HbA_{1c}$ | X | | X | X | |
| Profilo lipidico | X | | X | X | |
| Prolattinemia | X | | X | X | |
| Disordini del movimento (sintomi extrapiramidali, acatisia, distonia e discinesia tardiva) | X | | | | X |
| ECG | X | | | | |
| Efficacia | | | | | X |
| Effetti avversi | | | | | X |
| Aderenza | | | | | X |

# Principio 3



L'interazione con il **pediatra di famiglia** o il medico di famiglia è utile per la definizione completa dello stato di salute del paziente e la gestione della cura.
Analogamente la comunicazione con gli **insegnanti**, gli **psicologi** o altre figure professionali che hanno contribuito (o possono contribuire) alla completa e accurata definizione dell'anamnesi è importante per la definizione della terapia (non solo farmacologica), il suo controllo, la compliance e l'outcome terapeutico.

Postulata la diagnosi, considerate le diverse possibili cause etiologiche dei sintomi (biologiche, psicologiche e sociali) il percorso terapeutico deve essere dettagliato e compreso sia dal paziente che dai genitori circa i trattamenti necessari (farmacologici e non farmacologici), la tempistica, le modalità per accertarsi dell'efficacia/miglioramento e controllare i potenziali effetti avversi.

# 7. *Percorsi di* Parent Training

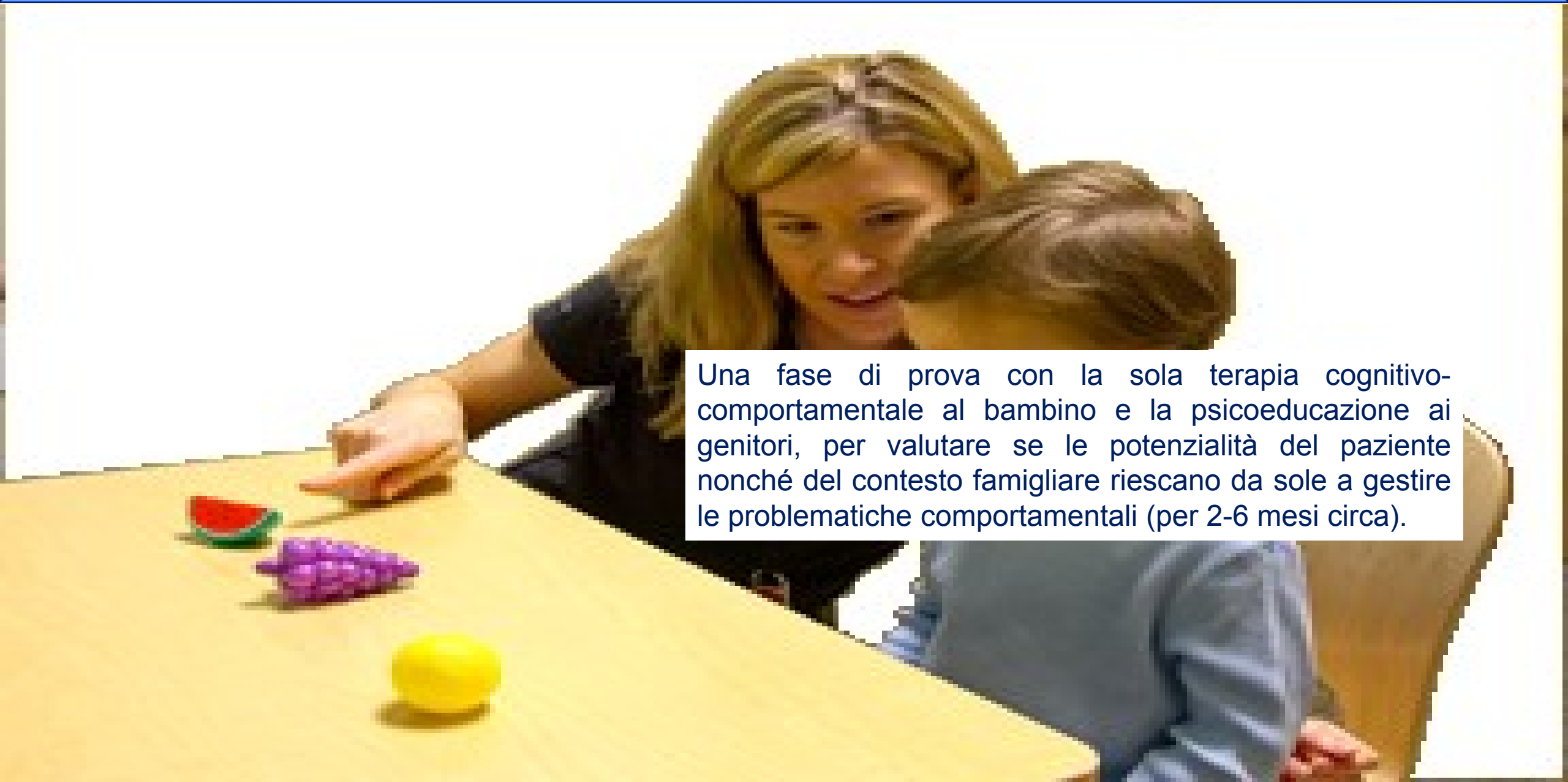
*Perché proporre un programma di Parent Training?*

Il lavoro con il bambino, a volte, non è sufficiente per produrre l'apprendimento di adeguati comportamenti a casa e a scuola.

La famiglia è una risorsa importante per favorire i comportamenti positivi del bambino, soprattutto nell'età prescolare; l'istinto materno e paterno, ovvero la disponibilità dei genitori ad affrontare le problematiche sollevate dal figlio con ADHD, però non sono sufficienti a modificare i comportamenti iperattivi e/o la disattenzione.

È quindi indispensabile, nell'ottica dell'approccio multimodale, intervenire sui genitori attraverso la psicoeducazione e la terapia cognitivo-comportamentale, chiamata *Parent Training*.

Per *Parent Training* si intende un'attività di formazione di gruppo diretta da conduttori esperti e rivolta ai genitori di bambini con particolari difficoltà, al fine di **sviluppare maggiore consapevolezza e competenza** nella risoluzione di problematiche inerenti la gestione e l'educazione dei figli.

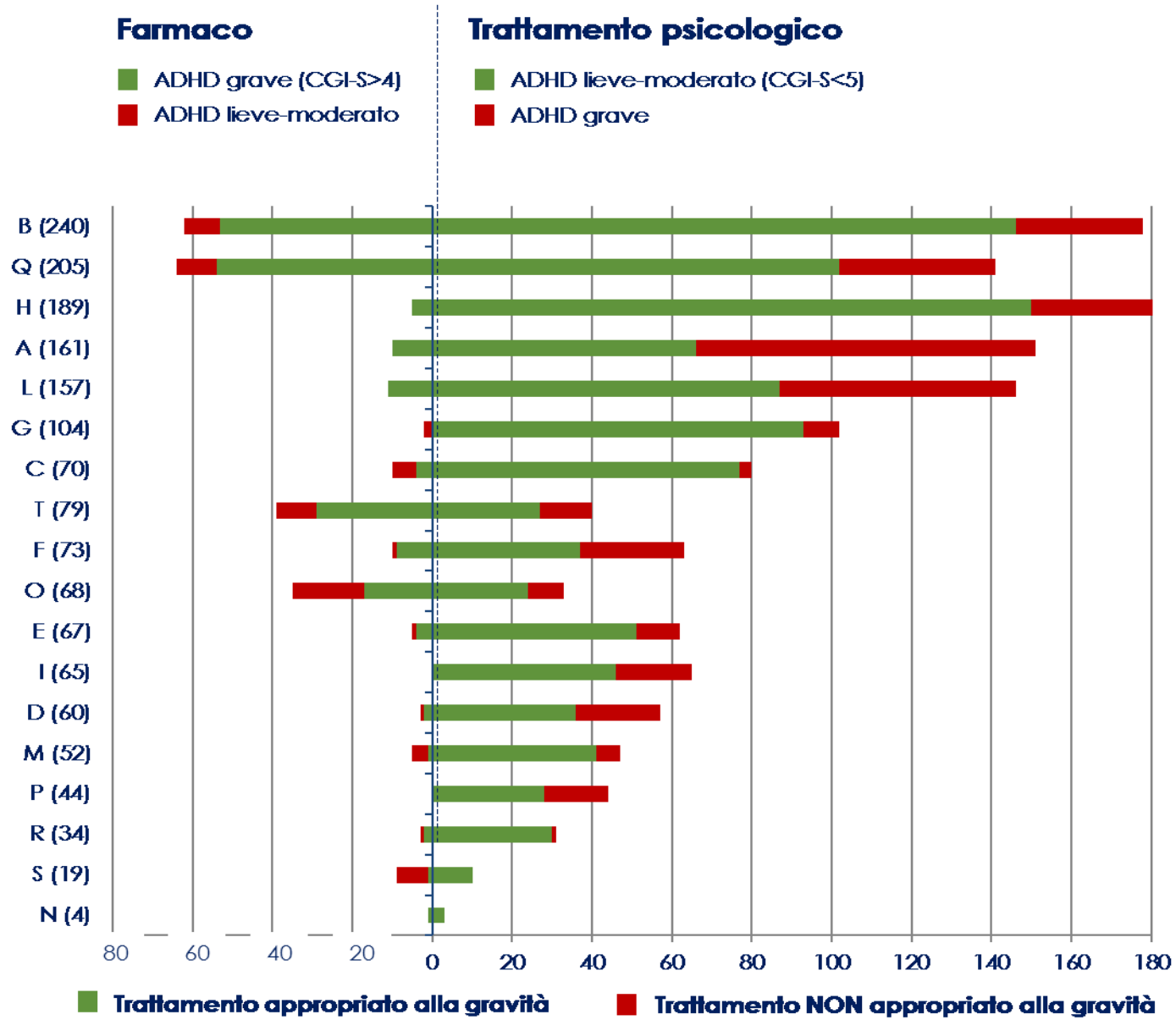


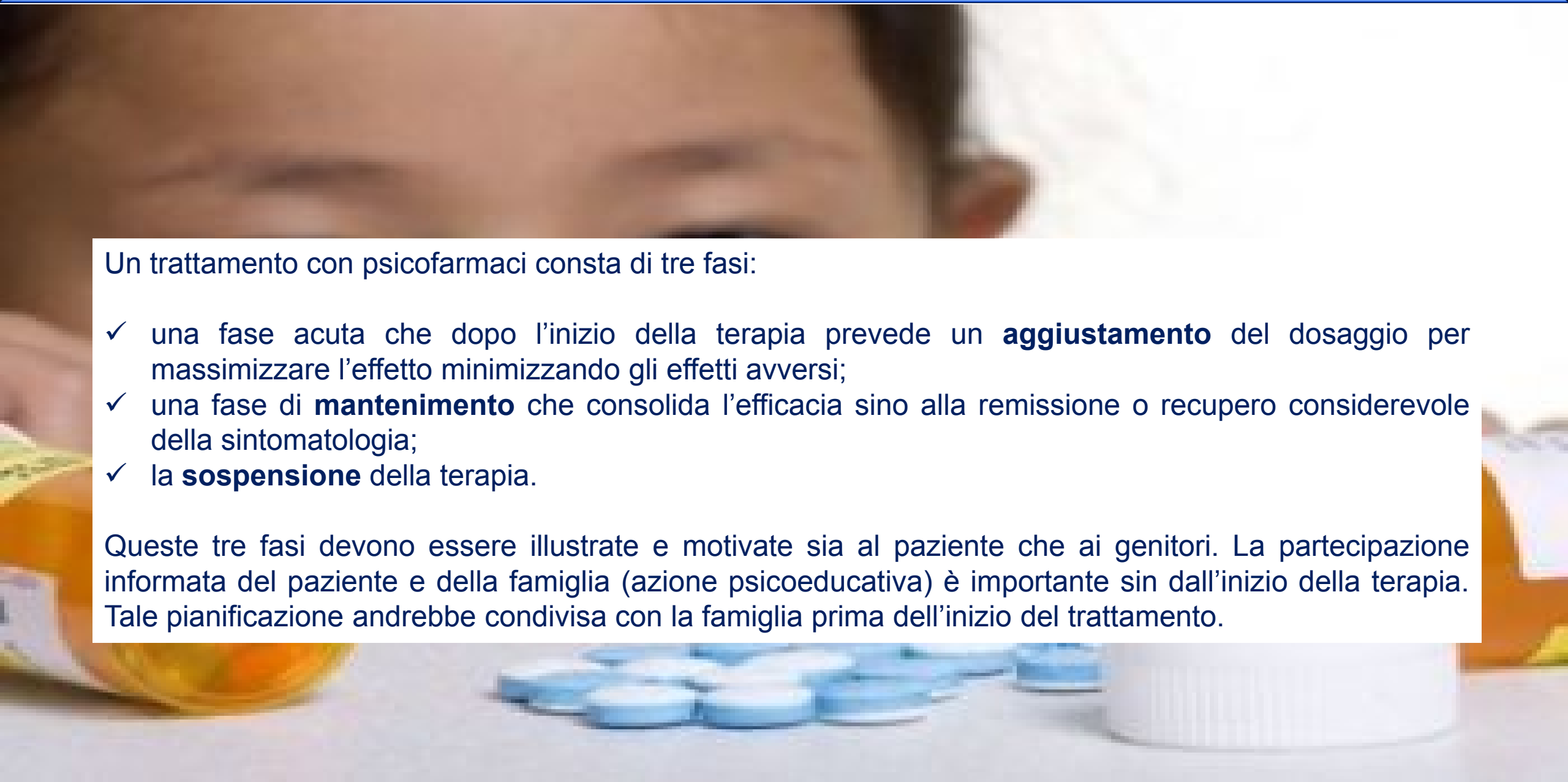
Una fase di prova con la sola terapia cognitivo-comportamentale al bambino e la psicoeducazione ai genitori, per valutare se le potenzialità del paziente nonché del contesto famigliare riescano da sole a gestire le problematiche comportamentali (per 2-6 mesi circa).

# Depressione: strategie di trattamento

# Principio 6

Sebbene sia raccomandabile iniziare con un trattamento psicologico prima di ricorrere agli psicofarmaci spesso la gravità dei sintomi è tale, da dover iniziare subito un trattamento farmacologico (p.es. ADHD complesso con gravi disturbi di iperattività, disturbo ossessivo compulsivo con sintomatologia psicotica, depressione medio-grave).


Farmaco
ADHD grave (CGI-S>4)
ADHD lieve-moderato
Trattamento psicologico
ADHD lieve-moderato (CGI-S<5)
ADHD grave
B (240)
Q (205)
H (189)
A (161)
L (157)
G (104)
C (70)
T (79)
F (73)
O (68)
E (67)
I (65)
D (60)
M (52)
P (44)
R (34)
S (19)
N (4)
80
60
40
20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Trattamento appropriato alla gravità
Trattamento NON appropriato alla gravità



Un trattamento con psicofarmaci consta di tre fasi:

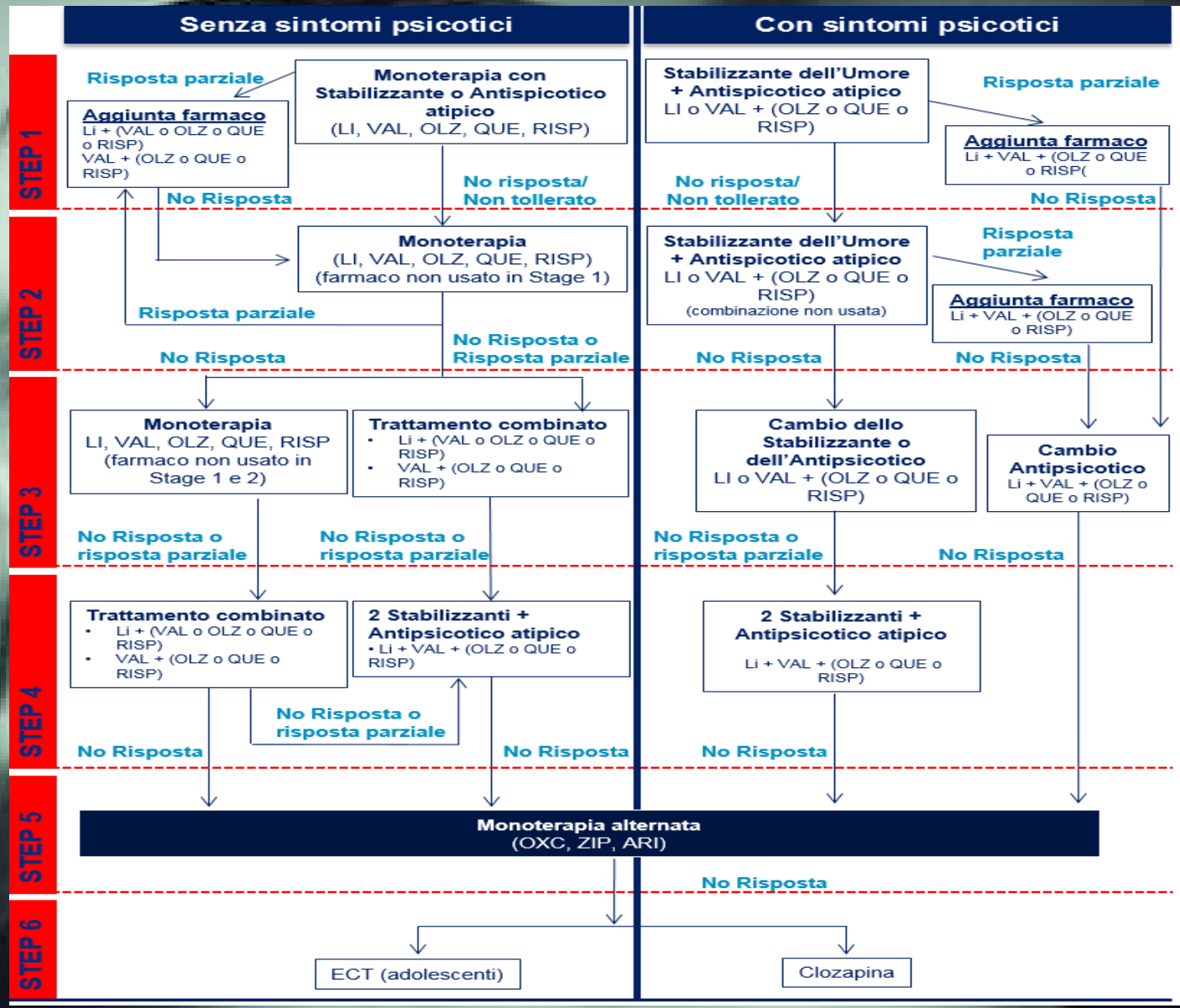
- ✓ una fase acuta che dopo l'inizio della terapia prevede un **aggiustamento** del dosaggio per massimizzare l'effetto minimizzando gli effetti avversi;
- ✓ una fase di **mantenimento** che consolida l'efficacia sino alla remissione o recupero considerevole della sintomatologia;
- ✓ la **sospensione** della terapia.

Queste tre fasi devono essere illustrate e motivate sia al paziente che ai genitori. La partecipazione informata del paziente e della famiglia (azione psicoeducativa) è importante sin dall'inizio della terapia. Tale pianificazione andrebbe condivisa con la famiglia prima dell'inizio del trattamento.

# Trattamento farmacologico dell'ADHD

| Selezione del trattamento | Dosaggio iniziale | Titolazione |
|---|---|---|
| Metilfenidato<br>(a rilascio immediato)<br>o<br>Metilfenidato<br>(a rilascio modificato)<br>o<br>atomoxetina | Un'unica somministrazione giornaliera è utile per i bambini ed evita che la somministrazione farmacologica venga effettuata dal personale scolastico<br><br>La doppia somministrazione giornaliera è utile nei bambini che presentano sintomi comportamentali anche nella seconda parte della giornata | Aumentare ogni 1-3 settimane fino al dosaggio massimo o possibile se gli effetti collaterali limitano l'ulteriore aumento<br><br>Obiettivi<br>- remissione sintomi ADHD<br>- no effetti avversi<br><br>La valutazione dei questionari compilati dai genitori e dagli insegnanti è utile per gestire in modo appropriato l'incremento del dosaggio |

# Trattamento farmacologico del bipolare




*J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2005;44(3):213–235.*

# Sinossi del $T_{max}$ e dell'emivita dei farmaci riportati nelle monografie

| | Farmaco | $T_{max}$ (ore) | $t_{1/2}$ (ore) |
|---|---|---|---|
| **Antipsicotici** | | | |
| Tipici | aloperidolo | 2-6 (orale)<br>20 min (*im*) | 12-33 (orale)<br>13-36 (*im*) |
| | clorpromazina | 2-3 | 6 (2-119) |
| | litio | 0,5-3 | 18-24 |
| | perfenazina | 10 min | 8,4-12,3 |
| | periciazina | 5 | 7 |
| | pimozide | 6-8 | 66 |
| | promazina | 20-30 min | 6 |
| | tiapride | 0,5-1 | 3-5 |
| Atipici | amisulpride | 1,5-4 | 12 |
| | aripiprazolo | 3-5 | 75-146 |
| | clozapina | 2,1 | 14,2 |
| | olanzapina | 5-8 | 21-54 |
| | paliperidone | 24 (orale)<br>13 giorni (*im*) | 23 (orale)<br>25-49 giorni (*im*) |
| | quetiapina | 1,5 | 7 |
| | risperidone | 1-2 | 3 |
| | ziprasidone | 6-8 | 6,6 |
| **Ansiolitici/ipnotici** | | | |
| Ansiolitici | alprazolam | 1-2 | 12-15 |
| Ipnotici | valeriana | n.d. | n.d. |
| | zolpidem | 0,5-3 | 2,4-6 |

*Segue*

| | Farmaco | $T_{max}$ (ore) | $t_{1/2}$ (ore) |
|---|---|---|---|
| **Antidepressivi** | | | |
| Triciclici | amitriptilina | 2,2-4,7 | 13-36 |
| | clomipramina | 1,5-2,5 | 12-36 (orale)<br>20-40 (*im*) |
| | imipramina | 18 | 19 |
| | nortriptilina | 4-6 | 12 |
| SSRI | citalopram | 4 | 33-37 |
| | escitalopram | 3-4 | 27-32 |
| | fluoxetina | 6-8 | 2-7 giorni |
| | fluvoxamina | 2-8 | 12-20 |
| | paroxetina | 5-6 | 24 |
| | sertralina | 4,5-8,4 | 26 |
| Altri | bupropione | 5 | 20 |
| | duloxetina | 6 | 8-17<br>10,4 (B) |
| | iperico | 4-6 | 37 |
| | reboxetina | 2 | 13 |
| | venlafaxina | 2-3 | 3-13 |
| **Stabilizzatori del tono dell'umore** | | | |
| | acido valproico | 4-24 | 12-16 |
| | carbamazepina | 2-24 | 25-65 |
| | topiramato | 2-3 | 21 |
| **Farmaci per l'ADHD** | | | |
| | atomoxetina | 1-2 (B) | 3,6-21 (B) |
| | clonidina | 1-3 | 6-20 |
| | metilfenidato | 1-2 (1,5-4,5)* (B) | 2 (B) |
| | modafinil | 2-4 | 7-15 |

* *formulazione a rilascio prolungato; (B) = bambino*

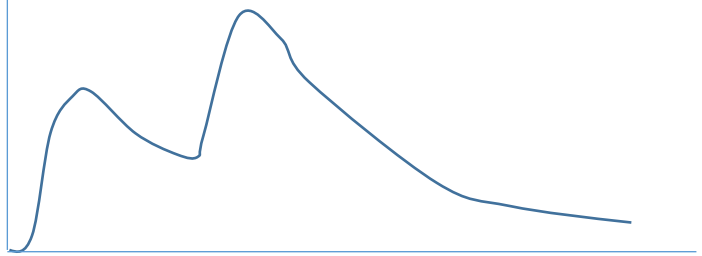
Ogni prescrizione di psicofarmaci deve essere specifica, intesa come piano terapeutico e deve includere: la **dose d'attacco** (iniziale), i tempi (indicativi) della **modifica del dosaggio**, la **dose massima prevista** o i livelli ematici da raggiungere e mantenere, la durata della cura (previsione), strategie di **verifica della cura** (p.es. giudizio del paziente, dei genitori, degli insegnanti), **possibili alternative** se la cura non risultasse efficace.

# Principali disturbi psichiatrici e psicofarmaci da utilizzare in accordo alle linee guida

| Disturbo | Linea Guida/ Farmaci raccomandati | Uso autorizzato Italia | Dosaggio (die)* | Non raccomandati da LG |
|---|---|---|---|---|
| **Depressione** | **NICE [CG28], 2005 (update 2015)** | | | **Paroxetina, venlafaxina, antidepressivi triciclici** |
| | Fluoxetina | SI (≥ 8 anni) | **Bambini**: DI=5 mg; DM=10-20 mg; DMax=20 mg **Adolescenti**: DI=10 mg; DM=10-20 mg; DMax=40-60 mg | |
| | Sertralina | NO | **Bambini**: DI=25 mg; DM=25-50 mg; DMax=125-150 mg **Adolescenti**: DI=50 mg; DM=25-50 mg; DMax=200 mg | |
| | Citalopram | NO | **Bambini**: DI=10 mg; DM=10-20 mg; DMax=20 mg **Adolescenti**: DI=20 mg; DM=10-20 mg; DMax=40 mg | |
| **Disturbo ossessivo compulsivo** | **CAGIG, 2014 AACAP, 2012 NICE [CG31], 2005** | | | **Antidepressivi triciclici (eccetto clomipramina), SNRI, antipsicotici in monoterapia** |
| | Sertralina | SI (≥ 6 anni) | ≥6 anni: DM=50-200 mg | |
| | Fluvoxamina | SI (≥ 8 anni) | ≥8 anni: DI=25 mg; DM=25-200 mg; DMax=200 mg | |
| | Fluoxetina | NO | ≥8 anni: DM=10-20 mg | |

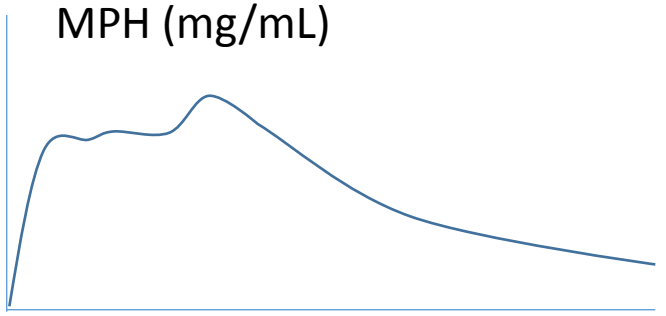
DI= dose iniziale; DM= dose di mantenimento; DMax= dose massima

**MPH IR BID**
MPH (mg/mL)



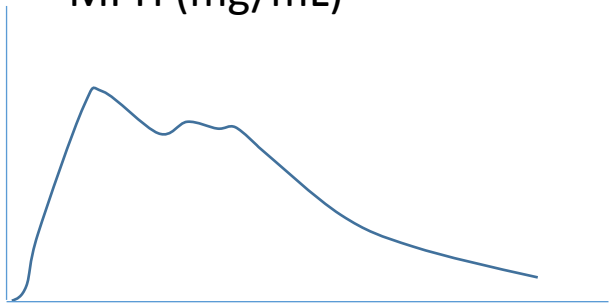

| % IR | % ER |
|---|---|
| **100%** | |

**EQUASYM XL**
MPH (mg/mL)



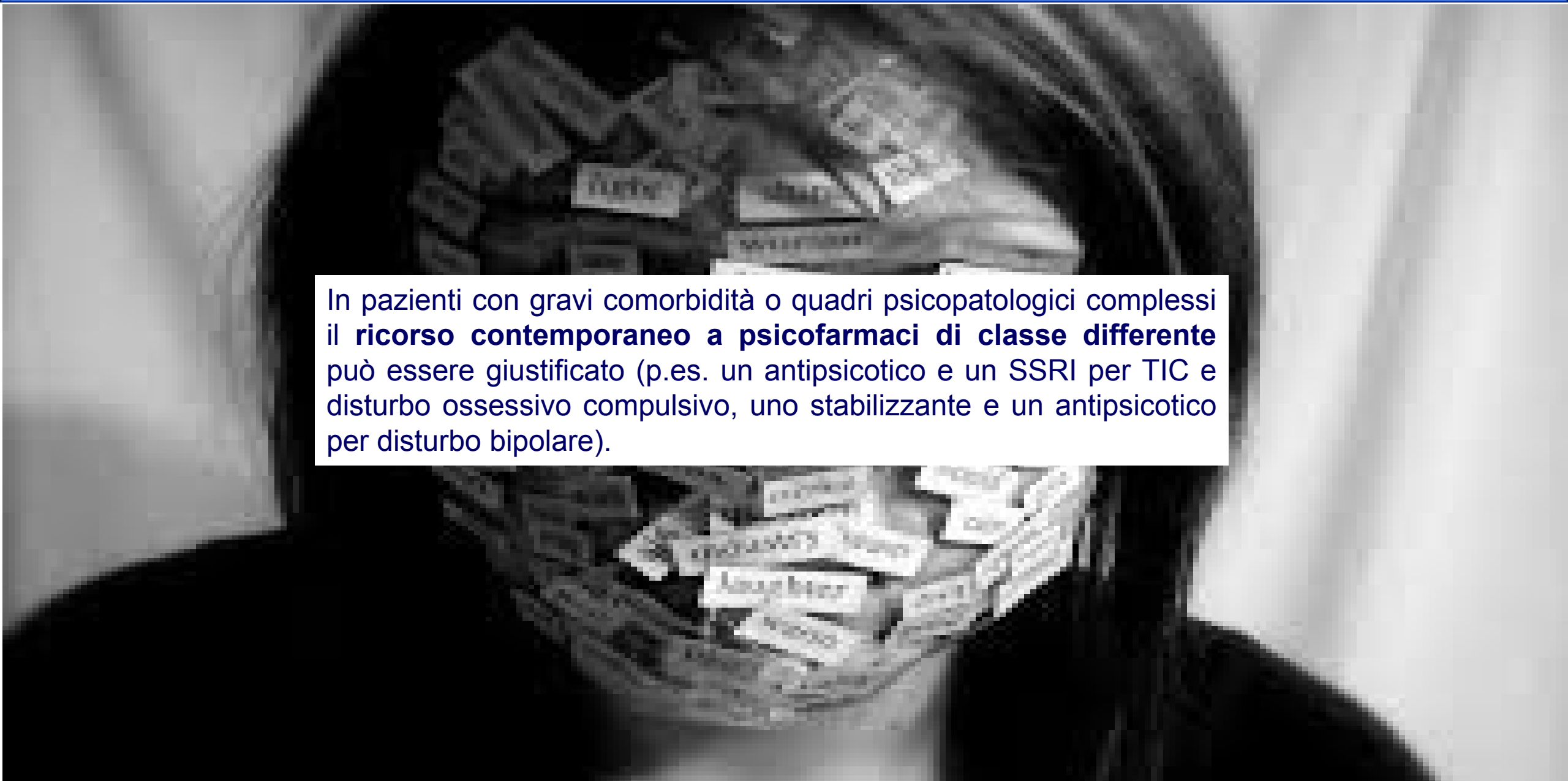

| | |
|---|---|
| **30%** | **70%** |

**MEDIKINET RETARD**
MPH (mg/mL)




| | |
|---|---|
| **50%** | **50%** |

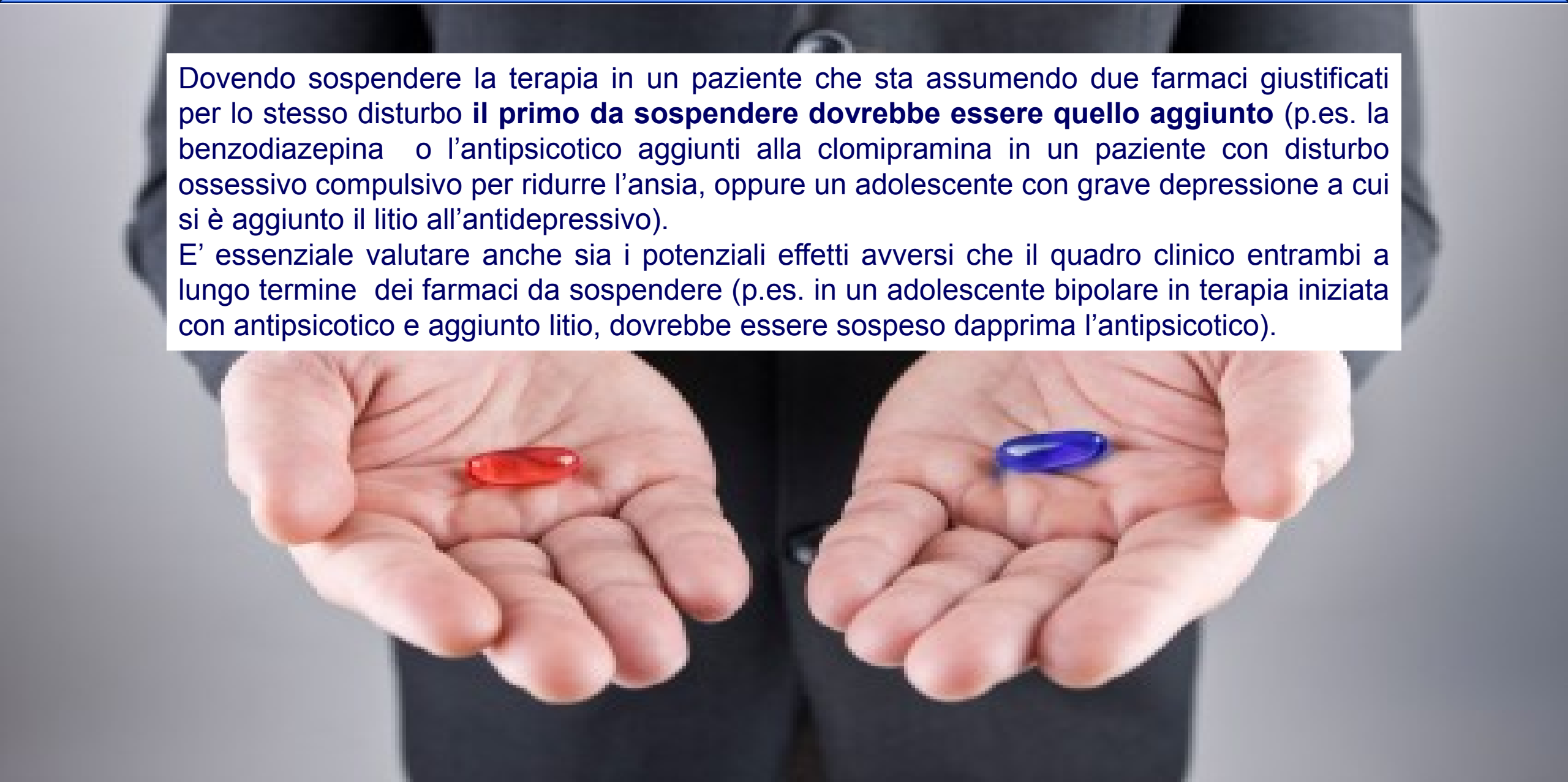
Iniziata la terapia, la frequenza delle visite nella fase di mantenimento dipende dai risultati (**risposta**), dall'**aderenza al piano terapeutico**, dal **grado di compromissione funzionale** e dalla **comparsa di effetti avversi** (p.es. discinesia tardiva da antipsicotici, riduzione marcata di peso da antidepressivi o psicostimolanti, o aumento da antipsicotici o litio), dalla **variazione del quadro clinico e diagnostico** (p.es. comparsa di comorbidità).



In pazienti con gravi comorbidità o quadri psicopatologici complessi il **ricorso contemporaneo a psicofarmaci di classe differente** può essere giustificato (p.es. un antipsicotico e un SSRI per TIC e disturbo ossessivo compulsivo, uno stabilizzante e un antipsicotico per disturbo bipolare).

Dovendo sospendere la terapia in un paziente che sta assumendo due farmaci giustificati per lo stesso disturbo **il primo da sospendere dovrebbe essere quello aggiunto** (p.es. la benzodiazepina  o l'antipsicotico aggiunti alla clomipramina in un paziente con disturbo ossessivo compulsivo per ridurre l'ansia, oppure un adolescente con grave depressione a cui si è aggiunto il litio all'antidepressivo).

E' essenziale valutare anche sia i potenziali effetti avversi che il quadro clinico entrambi a lungo termine  dei farmaci da sospendere (p.es. in un adolescente bipolare in terapia iniziata con antipsicotico e aggiunto litio, dovrebbe essere sospeso dapprima l'antipsicotico).



Quando le condizioni cliniche lo consentono e viene decisa la **riduzione del dosaggio sino alla possibile sospensione della terapia** questa fase deve essere attentamente presentata e discussa con il paziente e i genitori (p.es. dopo un adeguato periodo di assenza di sintomi nella depressione). Il **controllo** della cura (visite) deve proseguire **anche dopo la sospensione del farmaco** per un tempo adeguato a prevenire ricadute anche a distanza (p.es. un controllo dei 6-12 mesi successivi alla sospensione di una terapia ansiolitica ad un bambino con disturbi d'ansia, inizio della scuola nei disturbi d'ansia, l'inverno per i disturbi affettivi).

transition

# Psicofarmaci e bambini: tollerabilità e sicurezza di impiego

# Eventi avversi da farmaci ADHD: *number needed to harm* (NNH)

| Evento | AMP | MPH | ATX | GUA | CLO |
|---|---|---|---|---|---|
| **≥ 1 EA** | **6** (4-10) | - | **7** (5-13) | **7** (5-10) | **4** (2-50) |
| **↓ appetito** | **3** (3-4) | **3** (2-5) | **9** (7-12) | - | - |
| **Insonnia** | **8** (6-10) | **6** (4-12) | n.r. | - | - |
| **Dolore GI** | - | **11** (6-83) | **10** (8-14) | **22** (14-48) | - |
| **Sonnolenza** | - | - | **19** (12-44) | **5** (3.5-4.9) | **4** (3-5) |
| **Astenia** | - | - | **62** (38-182) | **15** (11-21) | **8** (5-15) |
| **Cefalea** | - | **17** (10-71) | - | **17** (10-52) | - |
| **Irritabilità** | **19** (13-35) | - | - | **33** (19-112) | - |
| **Vertigini** | **39** (22-186) | **20** (12-45) | **53** (33-131) | - | - |
| **Vomito** | - | - | **30** (16-171) | - | - |

AMP=amfetamina (lisdexamfetamine); MPH= metilfenidato; ATX=atomoxetina; GUA=guanfacina; CLO=clonidina

Clavenna & Bonati in Pharmacovigilance and Psychiatry 2016

# Effetti indesiderati da farmaci ADHD: i dati del registro

| Evento | N. segnalazioni | % | N. Bambini |
|---|---|---|---|
| ↓ appetito | 63 | 32 | 42 |
| Cefalea | 22 | 11 | 18 |
| Irritabilità | 15 | 8 | 13 |
| Nausea | 11 | 6 | 9 |
| Tic | 10 | 5 | 9 |
| Dimagrimento | 8 | 4 | 7 |
| Sonnolenza | 7 | 4 | 6 |
| Astenia | 6 | 3 | 3 |
| Insonnia | 6 | 3 | 5 |
| *Altro* | *50* | *24* | - |
| **Totale** | **198** | **100** | **86 (29%)** |

# Eventi avversi da farmaci ADHD: avvertenze Food and Drug Aministration (in grassetto: black box warning)

| AMP | MPH | ATX | GUA | CLO |
|---|---|---|---|---|
| **Dipendenza*** | **Dipendenza*** | **Ideazioni suicidarie*** | Ipotensione, bradicardia, sincope | Ipotensione, bradicardia, sincope |
| **Eventi CV gravi*** | Eventi CV gravi | Eventi CV gravi | Sedazione, sonnolenza | Sedazione, sonnolenza |
| ↑ PA e FC | ↑ PA e FC | ↑ PA e FC | Alterazioni conduzione cardiaca | Alterazioni conduzione cardiaca |
| Eventi avversi psichiatrici | Eventi avversi psichiatrici | Eventi avversi psichiatrici | | |
| ↓ crescita | ↓ crescita | ↓ crescita | | |
| Priapismo | Priapismo | Priapismo | | |
| Convulsioni | Convulsioni | Epatotossicità | | |
| Vasculopatia periferica | Vasculopatia periferica | Reazioni allergiche | | |
| Disturbi visivi | Disturbi visivi | Ritenzione urinaria | | |

Clavenna & Bonati in Pharmacovigilance and Psychiatry 2016

# Prima del trattamento con farmaci per l'ADHD

- Esame obiettivo e neurologico
- Misurazione **altezza e peso**
- Misurazione **pressione arteriosa e frequenza cardiaca**
- **Anamnesi cardiovascolare** (personale e famigliare)
- Valutazione **rischio di disturbi psichiatrici** e di **abuso di sostanze**

# Monitoraggio terapia con farmaci per l'ADHD

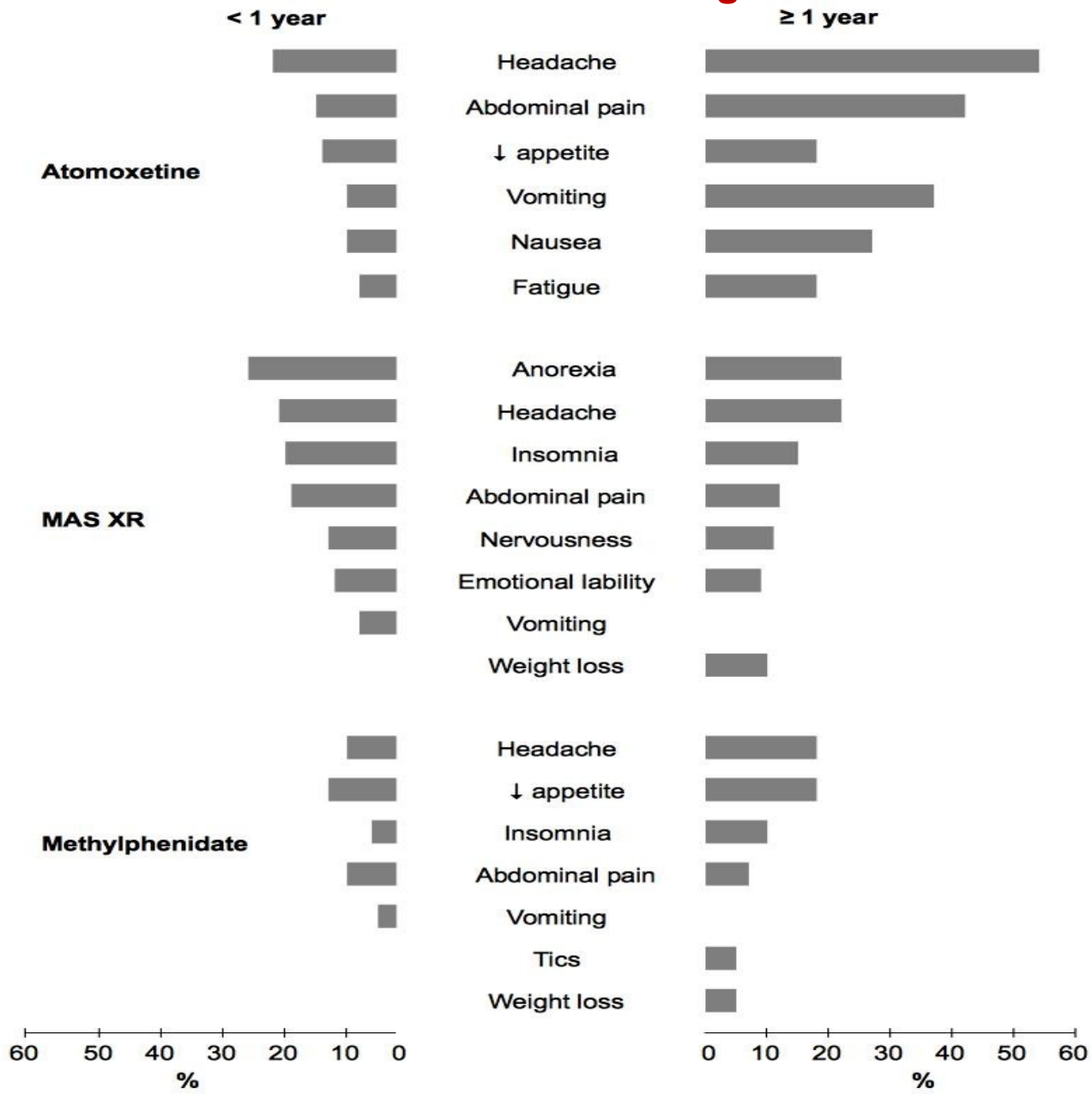
| | |
|---|---|
| **Clinico**<br><br>*settimanale (titolazione del farmaco); mensile (fase di mantenimento).* | Insorgenza o peggioramento di comportamenti aggressivi, ostilità, labilità emotiva o **comportamenti suicidari**.<br>Sintomi **maniacali o psicotici**, allucinazioni, idee deliranti.<br><br>**Convulsioni** o aumento della frequenza delle convulsioni<br><br>Insorgenza o peggioramento di **tic** motori e verbali (MPH)<br><br>**Uso inappropriato e abuso** (MPH) |
| Strumentale | **Pressione arteriosa e frequenza cardiaca** su un grafico percentile dopo ogni aggiustamento della dose e successivamente almeno ogni sei mesi<br>**Crescita e sviluppo** nei trattamenti a lungo termine, da riportare su una curva di crescita.<br>**Funzionalità epatica** (atomoxetina) |

# Rischio di aritmia nei bambini trattati con metilfenidato

| | N. | Rischio Relativo (IC95%) |
|---|---|---|
| Esposti | 234 | 1 |
| Non esposti | 630 | 1,61 (1,48 – 1,74) |
| *Giorni dall'inizio della terapia* | | |
| 1-3 | 24 | 2,01 (1,74-2,31) |
| 4-7 | 26 | 1,61 (1,40-1,84) |
| 8-14 | 35 | 1,33 (1,17-1,50) |
| 15-28 | 45 | 1,29 (1,16-1,44) |
| 29-56 | 51 | 1,54 (1,38-1,71) |
| >56 | 53 | 1,03 (0,91-1,15) |

Ju-Young Shin et al BMJ 2016;353:i2550

# Eventi avversi da farmaci ADHD: breve versus lungo termine




Clavenna A, Bonati M. Arch Dis Child. 2014;99:866-72.

# EFFETTI INDESIDERATI DEGLI ANTIPSICOTICI

- **Sintomi antimuscarinici**
- **Sintomi a carico del SNC**
- **Sintomi extrapiramidali** (più raramente con antipsicotici atipici):
  - ✓**sintomi parkinsoniani**
  - ✓**distonie e discinesie acute;**
  - ✓**acatisia**
  - ✓**discinesia tardiva**
- **Sindrome neurolettica maligna**
- **Effetti cardiovascolari**
- **Discrasie ematiche: agranulocitosi, leucopenia.**
- **Disturbi gastrointestinali**
- **Danno epatico e ittero**
- **Sindrome metabolica**
- **Iperprolattinemia**
- **Sintomi a carico della pelle e delle mucose**

# EFFETTI INDESIDERATI DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI
## Differenze tra farmaci

| Evento | CLO | OLA | RIS | QUE | ZIP | ARI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ↑ peso | ++ | ++ | + | +/- | +/- | + |
| Diabete | ++ | ++ | + | +/- | +/- | + |
| Dislipidemia | + | ++ | + | +/- | +/- | +/- |
| Sintomi extrapiramidali | - | + | ++ | +/- | ++ | + |
| Prolungamento QT | + | +/- | + | +/- | ++ | +/- |
| Prolattina | - | +/- | + | - | +/- | - (↓?) |

Pisano S, et al. Ital J Pediatr. 2016;42:51.

# Antipsicotici - Valutazione pre-trattamento e monitoraggio/1
## (Linee guida NICE, 2013)

| | Pre-trattamento | Settimanale (prime 6 settimane) | A 3 mesi | Successivo ogni 6 mesi | Monitoraggio regolare durante il trattamento, specialmente durante la titolazione |
|---|---|---|---|---|---|
| Peso[1] | X | X | X | X | |
| Altezza[1] | X | | | X | |
| Circonferenza vita e fianchi | X | | | X | |
| Frequenza | X | | X | X | |
| Pressione | X | | X | X | |
| Glicemia a digiuno | X | | X | X | |
| $HbA_{1c}$ | X | | X | X | |
| Profilo lipidico | X | | X | X | |
| Prolattinemia | X | | X | X | |
| Disordini del movimento (sintomi extrapiramidali, acatisia, distonia e discinesia tardiva) | X | | | | X[2] |

**Note:**
[1]Calcolare BMI; [2]Anche se valutazione basale non disponibile (e ad ogni visita, se frequenti)

# Antipsicotici - Valutazione pre-trattamento e monitoraggio/2
## (Linee guida NICE, 2013)

| | Pre-trattamento | Settimanale (prime 6 settimane) | A 3 mesi | Successivo ogni 6 mesi | Monitoraggio regolare durante il trattamento, specialmente durante la titolazione |
|---|---|---|---|---|---|
| Stato nutrizionale, dieta e livello di attività fisica | X | | | | X |
| Livello di tollerabilità dei possibili effetti avversi | X | | | | |
| ECG | X[3] | | | | |
| Efficacia | | | | | X |
| Effetti avversi | | | | | X |
| Aderenza | | | | | X |

**Note:**
[3]Se è presente almeno uno tra i seguenti: specifico rischio cardiovascolare all'esame fisico (come ad esempio la diagnosi di ipertensione arteriosa), storia personale di malattia cardiovascolare, storia famigliare di malattie cardiovascolari, come morte cardiaca improvvisa o prolungamento dell'intervallo QT, o il bambino, o l'adolescente è in regime di ricovero.

# Antidepressivi – Effetti indesiderati

| | AMITRIPTILINA | IMIPRAMINA | CITALOPRAM | FLUOXETINA | FLUVOXAMINA | PAROXETINA | SERTRALINA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anticolinergici | ++++ | +++ | + | | | + | |
| Sonnolenza | ++++ | +++ | + | | +++ | + | + |
| Insonnia/agitazione | | + | | ++ | | | + |
| Ipotensione ortostatica | ++++ | ++++ | | | | | |
| Aritmie | +++ | +++ | | | | | |
| Disturbi gastrointestinali | | + | +++ | +++ | ++++ | +++ | +++ |
| Aumento di peso | ++++ | +++ | | | | | |

# Monitoraggio terapia con antidepressivi

| | |
|---|---|
| **Clinico** | Insorgenza o peggioramento di comportamenti aggressivi, ostilità, labilità emotiva o **comportamenti suicidari**. |
| | Sintomi **maniacali o psicotici**, allucinazioni, idee deliranti. |
| | **Convulsioni** o aumento della frequenza delle convulsioni |
| | **Sviluppo cognitivo e comportamentale** |
| Strumentale | **Funzionalità piastrinica** in pazienti con anamnesi di disturbi della coagulazione o nel caso di co-somministrazione di farmaci che aumentano il rischio di emorragie. |
| | **Crescita** da riportare su una curva di crescita. |
| | **Glicemia:** nei pazienti diabetici può essere necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali. |

FDA Advisory Committee

14 Settembre 2004

## Antidepressant “Black Box” Warning On Suicidality Risk Recommended By Joint Committee.

A “black box” warning on the risk of suicidality in pediatric patients should be added to antidepressant drug labeling, a joint FDA advisory committee concluded.

emea

European Medicines Agency
*Press office*

London, 25 April 2005
Doc. Ref. EMEA/CHMP/128918/2005 corr

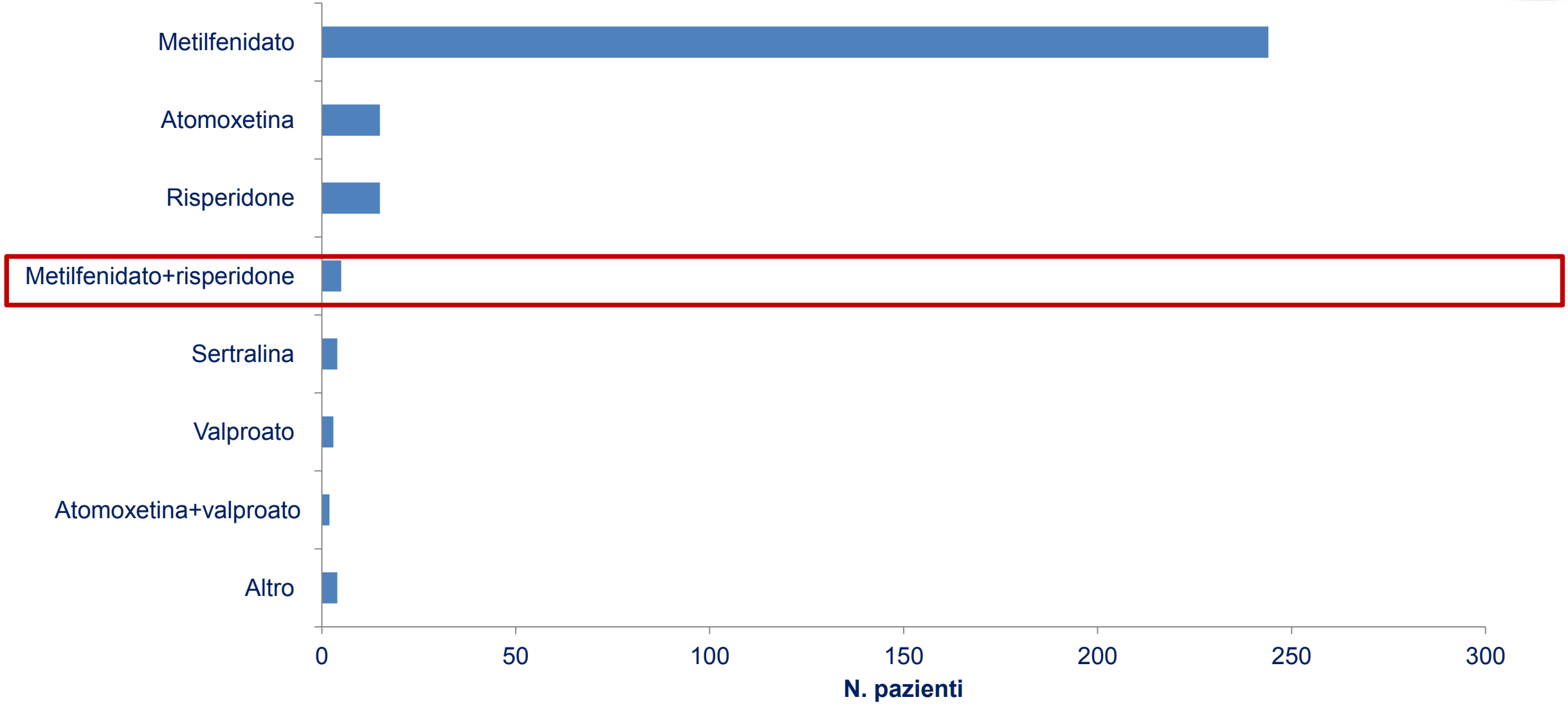
## European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents

# Monitoraggio terapia con antidepressivi

**9a raccomandazione**
"Pensieri di morte e rischio suicidario rappresentano sintomi chiave del disturbo depressivo, sono tipicamente presenti prima di iniziare il trattamento e rappresentano sintomi target del trattamento, possono persistere finchè non si verifica una significativa remissione della sintomatologia depressiva. Pertanto, in tutti i casi è necessaria una supervisione ravvicinata (circa ogni settimana nel primo mese), basandosi sulle necessità individuali di pazienti ad alto rischio, al fine di: sostenere la compliance (che può ridursi per una assenza iniziale di miglioramento), evidenziare lo stato mentale del paziente, l'efficacia, eventuali effetti collaterali, ma anche un peggioramento dei sintomi, o l'emergere di ideazioni suicidarie o di ostilità. E' necessario **avvertire il paziente e i familiari di porre attenzione ad un eventuale peggioramento dei sintomi, alla comparsa di comportamenti suicidari (ideazione, tentativi, autoaggressività) o ad inusuali modifiche comportamentali (autolesionismo, ostilità).** La possibilità di insorgenza di rischio suicidario deve essere valutata sia dal medico che controlla la farmacoterapia sia da coloro che seguono il paziente in psicoterapia. Nel follow up necessario allertare i familiari anche della possibilità di  esordio di sintomi ipo/maniacali."

Linee Guida SINPIA. Disturbi depressivi in età evolutiva. 2007

# Terapia farmacologica prescritta – Registro lombardo (n=292)



# Metilfenidato

**Interazioni**

Prolungamento dell'intervallo QT con aumento del rischio di aritmie cardiache: antiaritmici, antidepressivi triciclici, citalopram, escitalopram, **antipsicotici**, diuretici, fluorochinolonici, macrolidi, domperidone, fluconazolo, ketoconazolo, meflochina, ondansetron

| Generic Name | Brand Names (Partial List) | Drug Class | Therapeutic Use | PubMed Search | Risk Category |
|---|---|---|---|---|---|
| Dexmethylphenidate | Focalin®, Focalin-XR® | CNS stimulant | ADHD | LINK | CLQT |
| Methylphenidate | Ritalin®, Concerta®, Focalin®, Daytrana®, Methylin®, Metadate CD® | CNS stimulant | ADHD | LINK | CLQT |

| Generic Name | Brand Names (Partial List) | Drug Class | Therapeutic Use | PubMed Search | Risk Category |
|---|---|---|---|---|---|
| Risperidone | Risperdal® | Antipsychotic, atypical | Schizophrenia | LINK | ? |

www.crediblemeds.org

VOGLIO FARMACI
ADATTI A ME.
SPERIMENTAZIONE? OK.
SOLO GLI STUDI CLINICI CONDOTTI SUI BAMBINI
GARANTISCONO LA SICUREZZA E L'EFFICACIA DEI FARMACI PER LORO.
PARTECIPO ANCHE IO.
Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

# Bambino… ?

# Off-label

Uso di un farmaco **al di fuori di quanto riportato nella sua "licenza di uso"**, in particolare in riferimento a:

- età
- indicazione
- dosaggio (dose/frequenza)
- via di somministrazione

# Unlicensed

Uso di un farmaco :

- ✓ con licenza d’uso solo per l’adulto
- ✓ ricostituito o importato
  *(senza licenza d’uso nella nazione)*
- ✓ sostanze/elementi chimici a scopo terapeutico

# RISCHIO DI ADR ↑ CON PRESCRIZIONE OFF LABEL

| Nazione | Anno | N. bambini | Durata | RR (IC95%) |
|---|---|---|---|---|
| *Ospedale* | | | | |
| UK | 1999 | 936 | 13 settimane | **1,55** (1,19-2,03) |
| Germania | 2004 | 156 | 8 mesi | 1,08 (0,50-2,35) |
| Brasile | 2008 | 265 | 5 mesi | **2,44** (2,12-2,89) |
| | | | | |
| *Territorio* | | | | |
| Francia | 2002 | 1.419 | 5 mesi | **3,44** (1,26, 9,38) |

Mason J Eur J Clin Pharmacol 2012;68:21-28

# Licenza pediatrica degli antipsicotici

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aloperidolo | No | ≥ 3 anni | No |
| Clorpromazina | n.s. | ≥ 1 anno | n.c. |
| Periciazina | Tutte | ≥ 1 anno | n.c. |
| Pimozide | No | ≥ 12 anni | ≥ 12 anni |
| Promazina | ≥ 12 anni | No | n.c. |
| Aripiprazolo | ≥ 13 anni | ≥ 13 anni | ≥ 6 anni |
| Clozapina | ≥ 16 anni | ≥ 16 anni | No |
| Olanzapina | No | No | ≥ 13 anni |
| Quetiapina | No | No | ≥ 13 anni |
| Risperidone | ≥ 5 anni | ≥ 5 anni | ≥ 5 anni |
| Ziprasidone | ≥ 10 anni | n.c. | No |

# Licenza pediatrica degli antipsicotici

| | | | |
|---|---|---|---|
| Aloperidolo | No | ≥ 3 anni | No |
| Clorpromazina | n.s. | ≥ 1 anno | n.c. |
| Periciazina | Tutte | ≥ 1 anno | n.c. |
| Pimozide | No | ≥ 12 anni | ≥ 12 anni |
| Promazina | ≥ 12 anni | No | n.c. |
| Aripiprazolo | ≥ 13 anni | ≥ 13 anni | ≥ 6 anni |
| Clozapina | ≥ 16 anni | ≥ 16 anni | No |
| Olanzapina | No | No | ≥ 13 anni |
| Quetiapina | No | No | ≥ 13 anni |
| Risperidone | ≥ 5 anni | ≥ 5 anni | ≥ 5 anni |
| Ziprasidone | ≥ 10 anni | n.c. | No |

# Promazina (Talofen ®)

## Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo.
Schizofrenia ed altri disturbi psicotici

## Posologia e modo di somministrazione

*Bambini*: Talofen non va utilizzato in bambini al di sotto dei 12 anni a causa della mancanza di dati su efficacia e sicurezza.
Nei bambini sopra i 12 anni e negli adolescenti la dose orale raccomandata è di 5-15 gocce al giorno (10-30 mg/die), fino ad un massimo di 15 gocce 4 volte al giorno (120 mg/die). La dose parenterale è compresa tra i 0.25 e i 0.50 mg per kg di peso corporeo.

# Promazina – Studi clinici disponibili

König HJ, Honkisch R, Rose A, Mittendorf M. [**Comparative clinical studies of oral premedication in childhood with reference to various pharmaceuticals**]. Anaesthesiol Reanim. 1990;15:311-20.

Ransome-Kuti O, Elebute O, Agusto-Odutola T, Ransome-Kuti S. **Intraperitoneal fluid infusion in children with gastroenteritis**. *Br Med J*. 1969;3(5669):500-3.

d' Hollander L, Fontaine PJ, Stassart-Deryck T. [**Clinical evaluation of the action of dixyrazine on behavioral disorders in children treated in a medico-pedagogic institution**]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*.1967;67:Suppl:5-35.

# Licenza pediatrica degli antipsicotici

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Aripiprazolo** | D. bipolare | ≥13 | ≥13 | ≥13 |
| | Schizofrenia | ≥15 | ≥15 | ≥15 |
| | S. Tourette | No | No | ≥7 |
| | Autismo | No | No | ≥6 |
| **Risperidone** | D. condotta | ≥5 | ≥5 | No |
| | Schizofrenia | No | No | ≥13 |
| | D. bipolare | No | No | ≥10 |
| | Autismo | No | No | ≥5 |

# Licenza pediatrica degli SSRI

| | | | |
|---|---|---|---|
| Paroxetina | **No** | **No** | **No** |
| Citalopram | **No** | **No** | **No** |
| Escitalopram | **No** | **No** | ≥ 12 anni |
| Sertralina (DOC) | ≥ 6 anni | ≥ 6 anni | ≥ 6 anni |
| Fluoxetina (depressione) | ≥ 8 anni | ≥ 8 anni | ≥ 8 anni |
| Fluvoxamina (DOC) | > 8 anni | > 8 anni | ≥ 8 anni |

# Prescrizione di psicofarmaci in età pediatrica in Italia. 2011 (prevalenza per 10.000 residenti)

| 0-5 anni | | 6-11 anni | | 12-17 anni | | 0-17 anni | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Farmaco* | *prev* | *Farmaco* | *prev* | *Farmaco* | *prev* | *Farmaco* | *prev* |
| Trazodone | 0,3 | Risperidone | 3,3 | Sertralina | 8,8 | Risperidone | 3,7 |
| Risperidone | 0,2 | Metilfenidato | 2,1 | Risperidone | 7,7 | Sertralina | 3,2 |
| Escitalopram | 0,2 | Sertralina | 1,0 | Fluoxetina | 3,4 | Metilfenidato | 1,3 |
| Citalopram | 0,2 | Atomoxetina | 0,6 | Paroxetina | 3,3 | Fluoxetina | 1,2 |
| Sertralina | 0,1 | Periciazina | 0,4 | Escitalopram | 2,3 | Paroxetina | 1,2 |
| Venlafaxina | 0,1 | Pimozide | 0,4 | Aripirazolo | 2,2 | Amitriptilina | 0,8 |
| Duloxetina | 0,1 | Amitriptilina | 0,3 | Citalopram | 1,8 | Escitalopram | 0,7 |
| Paroxetina | 0,1 | Aripirazolo | 0,2 | Metilfenidato | 1,6 | Aripiprazolo | 0,7 |
| Periciazina | 0,1 | Aloperidolo | 0,2 | Olanzapina | 1,2 | Citalopram | 0,6 |
| Quetiapina | <0,05 | Clorpromazina | 0,2 | Atomoxetina | 0,7 | Olanzapina | 0,4 |

Piovani D et al. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016;25:235-45.

In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, …, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

**(Decreto Legge 17 febbraio 1998, n 23)**

↓

**SCIENZA**

- dati documentabili
- uso noto e conforme a lavori comparsi su pubblicazioni scientifiche

**COSCIENZA**

- sotto la sua diretta responsabilità
- previa informazione del paziente e acquisizione del consenso

INFORMED CONSENT

La richiesta (anche formale) di ricevere assenso e consenso al piano terapeutico (anche quando non prevede la prescrizione di farmaci) può rappresentare un passaggio importante nel rapporto terapeutico (e le responsabilità di ciascuno) tra medico, paziente e famiglia.

Nel corso di una terapia farmacologica l'informazione sul razionale della terapia, la comparsa di effetti collaterali (p.es. aumento di peso in un paziente obeso e famigliarità di diabete II) o avversi (p.es. il prevalere di sintomi maniacali con antidepressivi, l'ideazione suicidaria durante terapia antidepressiva) o su effetti non necessariamente attribuibili alla terapia in corso (p.es. morte per insufficienza cardiaca) serve a tutti gli attori per attuare con convinzione e partecipazione il piano terapeutico.

… **In nessun caso** il ricorso, anche improprio, del medico alla facolta' prevista dai commi 2 e 3 **può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale**, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

**(Decreto Legge 17 febbraio 1998, n 23)**

**Comunicato del Ministero della Salute del 04.07.2002**

… Resta fermo che, l'impiego del medicinale **a favore di un paziente ricoverato** in una struttura pubblica o privata accreditata è **a carico del Servizio sanitario nazionale**, dal momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato

**Finanziaria 2007 – art. 1, comma 796, lettera z)** - dispone che la fattispecie consentita dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 "…non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, **assuma carattere diffuso e sistematico** e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento…"

# Legge 648/96

Consente di **erogare a carico del S.S.N.,** quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA (CTS):

- medicinali innovativi **in commercio in altri Stati** ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora **non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica**;
- medicinali da impiegare per una **indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata**.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un **elenco**.

Per la prescrizione è necessario:

a) **consenso informato scritto** del paziente dal quale risulti che lo stesso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta.
b) **piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate** ospedaliere od universitarie o di IRCCS;
c) **dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici**, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico della azienda sanitaria locale di residenza del paziente

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica

# Farmaci ad uso consolidato

- Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (aggiornata a gennaio 2010)
- Lista farmaci pediatrici antinfettivi (aggiornata a dicembre 2010)
- Lista farmaci pediatrici anestetici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici dermatologici (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (aggiornata a luglio 2012)
- **Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico** (aggiornata a luglio 2012)
- Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (aggiornata a luglio 2012)

# Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico

| | |
|---|---|
| **Clozapina** | Psicosi acute e croniche > 7 anni |
| **Olanzapina** | Schizofrenia, disturbo bipolare > 7 anni |
| **Quetiapina** | Schizofrenia, disturbo bipolare > 12 anni |

- Piano terapeutico, consenso informato

## FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = M-N (Sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico)

| Principio attivo | Indicazione pediatrica autorizzata | Posologia pediatrica autorizzata | Uso off-label che si vuole autorizzare | Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico | Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza) | BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003 | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CLOZAPINA | Nessuna | Riportata nel BNF e Guida all'uso dei farmaci nei bambini per uso orale nei pazienti da 2 - 18 anni<br><br>Uso in pediatria: La sicurezza e l'efficacia della Clozapina nei bambini di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite. È da evitare l'uso del farmaco in questo gruppo di pazienti finché non saranno disponibili ulteriori dati. | Psicosi acute e croniche nell'adolescente e nel bambino da un'età di >7 anni | °*Mattai AK*, Treatment of early-onset schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2010;23(4):304-10; ° *Vitiello B, et al.* Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19(9):629-35; °*Masi G, Liboni F.* Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. Drugs. 2011;71(2):179-208 | ° *Sporn AL et al.* Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(10):1349-56; °*Kumra S, et al.* Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry. 2008;63(5):524-9; *Shaw P et al.* Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):721-30; °*Kumra S, et al* Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(12):1090-7. °*Asenjo Lobos C,* et al.Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633 | BNF e Guida all'uso dei farmaci per i bambini: non licenziato <16 anni. Indicazioni riportate: quella per cui si richiede l'autorizzazione | La Clozapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente. E' stato pubblicato un solo RCT che ha incluso bambini con età >7 anni. Nelle forme di schizofrenia refrattarie ai trattamenti la clopazina sembra essere più efficace rispetto agli altri antipsicotici. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici e è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente |

GAZZETTA UFFICIALE

**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

# DETERMINA 27 aprile 2015
# Inserimento del medicinale per uso umano «Metilfenidato (Ritalin)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattivita' (ADHD) negli adulti gia' in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di eta'. (Determina n. 488/2015).

**GU Serie Generale n.107 del 11-5-2015**

# AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS RECOMMENDATIONS

1. The practitioner who prescribes a drug is responsible for deciding which drug and dosing regimen the patient will receive and for what purpose.
   a) This decision should be made on the basis of the information contained in the drug's labeling (when available) or other data available to the prescriber.
   b) The use of a drug, **whether off or on label**, should be based on **sound scientific evidence**, expert medical judgment, or published literature whenever possible.
   c) Off-label use is neither incorrect nor investigational if based on sound scientific evidence, expert medical judgment, or published literature.

…

Pediatrics 2014;133: 563-7.

## Off-label drug use in children should be rational

Maurizio Bonati, Chiara Pandolfini

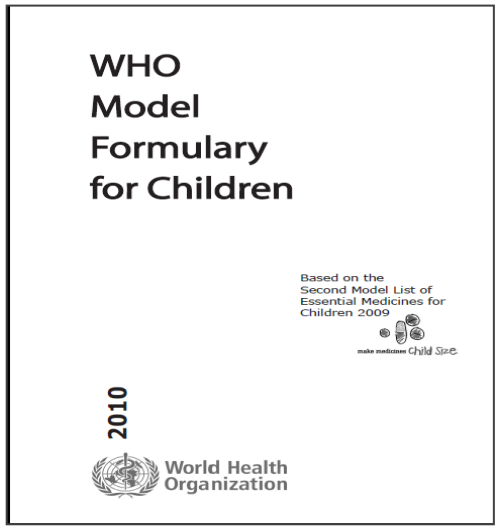
Arch Dis Child 2011;96:870–871

**On/off label → On/off knowledge**

# Come superare il problema dell'off label

## SCIENZA

- Dimensione del problema
- Quali bisogni terapeutici/quali terapie?
- Quali alternative?
- Quale grado di consenso/condivisione?
- Quali evidenze?



http://www.kinderformularium.nl/search/index.php