

III° EDIZIONE

INCONTRI DI PSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

13/15 OTTOBRE 2025
FIRENZE



PROGRAMMA



Con il patrocinio di

SINPIA

Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Firenze, 15 Ottobre 2025

La prescrivibilità degli psicofarmaci in età evolutiva

Sara Carucci, MD, PhD

*Dipartimento di Scienze Mediche e Salute Pubblica,
Università degli Studi di Cagliari*

*Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Ospedale Paediatrico P.O. Microcitemico "A.Cao", Cagliari*



Sommario

Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 bloccanti/modulanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 bloccanti/modulanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

Criticità nella prescrizione di farmaci psicotropi in età evolutiva



- La decisione di prescrivere una terapia farmacologica, e quale terapia, può rappresentare una **scelta complessa in età evolutiva**.
- Bambini e adolescenti spesso non vengono inclusi nei *trial* clinici di sviluppo dei farmaci.
- Poche terapie hanno l'indicazione e molte vengono utilizzate **OFF Label**
- Una più ampia varietà di indicazioni è presente per farmaci di vecchia generazione dati i criteri meno restrittivi di autorizzazione in passato



Definizioni

Farmaco registrato: farmaco **approvato** dalle autorità regolatorie competenti **per lo specifico utilizzo** (evidenze di efficacia e sicurezza nella patologia, nella popolazione per cui è approvato, e di dosaggio)

Off Label: **uso al di fuori delle condizioni previste da scheda tecnica:** indicazioni, dose, età, via di somministrazione



Spesso rappresenta la migliore soluzione e può suggerire una via per l'innovazione nella pratica clinica!

Off Label

- **Non significa improprio, illegale, controindicato, o ad uso sperimentale!**
- Le prove richieste per consentire l'uso on label non sono state presentate o approvate dalle autorità di regolamentazione.
- **E' influenzato dalle competenze del clinico** e dalle sue preoccupazioni rispetto alle implicazioni medico legali
- **Diversi sistemi sanitari, differenti** attività delle **agenzie di regolamentazione** dei farmaci e atteggiamenti professionali.
- Spesso non rimborsabili.

Psychopharmacology in children and adolescents: unmet needs and opportunities



Unmet Needs in Paediatric Drug Development



Unmet research needs

Potential developmental drug targets
Outcome measures - placebo effects



Limited approved medications

Few drugs licensed for children/adolescents
Heavy reliance on adult extrapolation and off-label use



Slow development due to regulatory and ethical hurdles

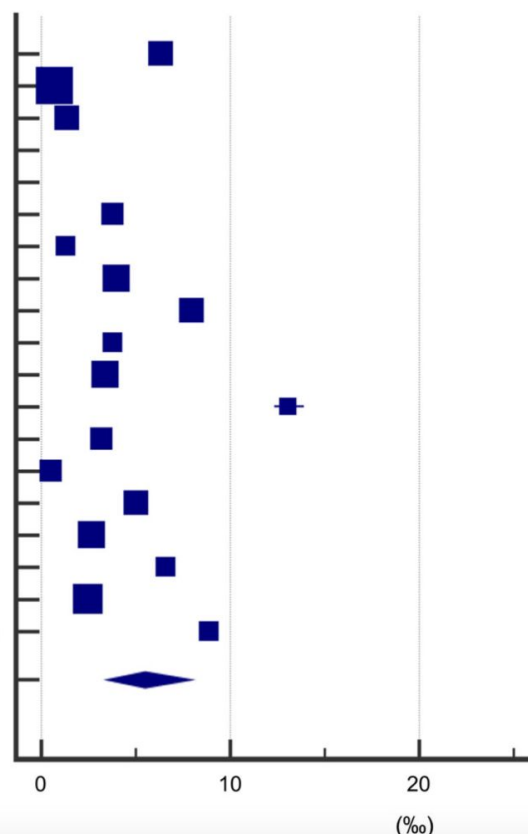
Limited acceptability of clinical trials
Recruitment difficulties
Limited clinical research facilities

Prescription prevalence of psychotropic drugs in children and adolescents: an analysis of international data

Daniele Piovani¹ • Antonio Clavenna¹  • Maurizio Bonati¹

AP

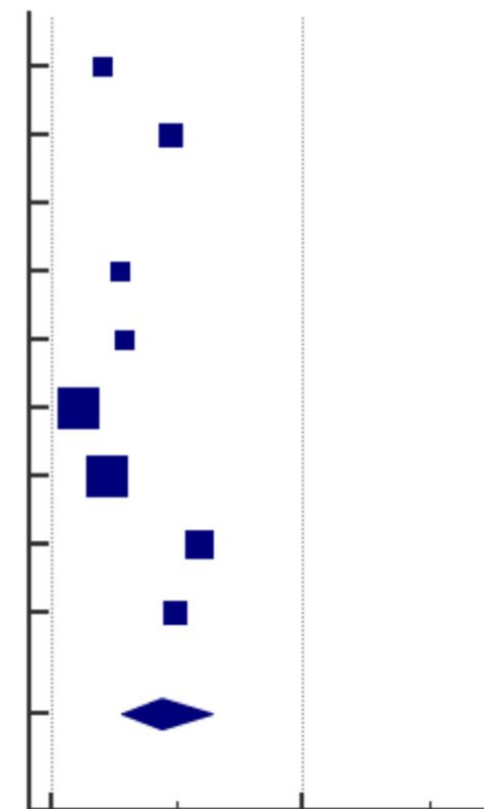
Canada 2011 (Ronsley 2013)
Italy 2011 (Piovani 2016)
UK 2012 (Karlverdijk 2017)
Taiwan 2013 (Halfdanarson 2017)
USA 2013 (Edelsohn 2017)
Australia 2014 (Halfdanarson 2017)
Colombia 2014 (Halfdanarson 2017)
Denmark 2014 (Halfdanarson 2017)
Finland 2014 (Halfdanarson 2017)
France 2014 (Halfdanarson 2017)
Germany 2014 (Halfdanarson 2017)
Iceland 2014 (Halfdanarson 2017)
Japan 2014 (Halfdanarson 2017)
Lithuania 2014 (Halfdanarson 2017)
New Zealand 2014 (Halfdanarson 2017)
Norway 2014 (Halfdanarson 2017)
Spain 2014 (Halfdanarson 2017)
Sweden 2014 (Halfdanarson 2017)
The Netherlands 2014 (Halfdanarson 2017)
Total (random effects)



Antidepressants

a

The Netherlands 2005 (Volkers 2007)
Taiwan 2005 (Chien 2012)
Iceland 2007 (Zoega 2009)
Denmark 2010 (Steinhausen 2014)
France 2010 (Kovess 2015)
Italy 2011 (Piovani 2016)
Germany 2012 (Abbas 2016)
Norway 2014 (Hartz 2016a)
UK 2015 (Sarginson 2017)
Total (random effects)



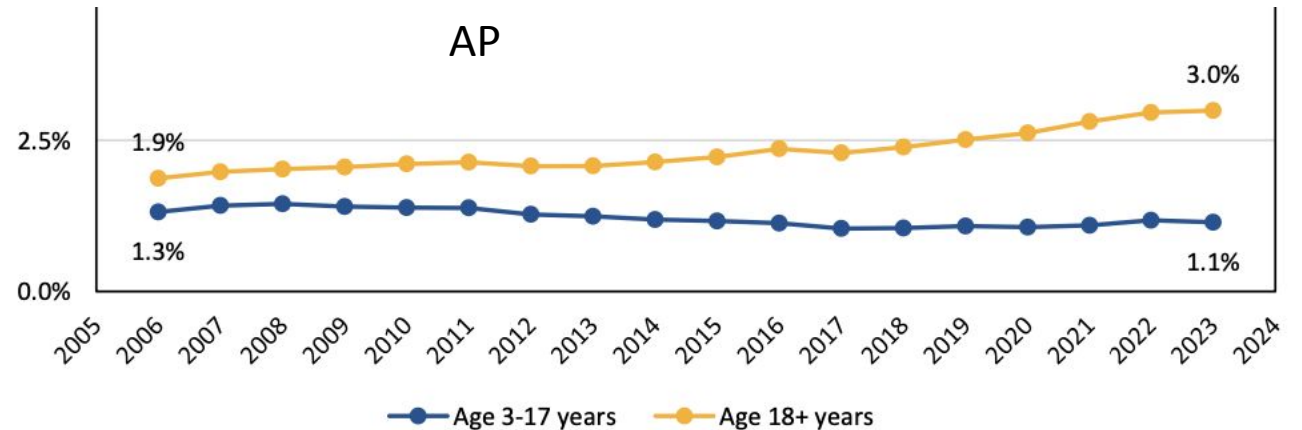
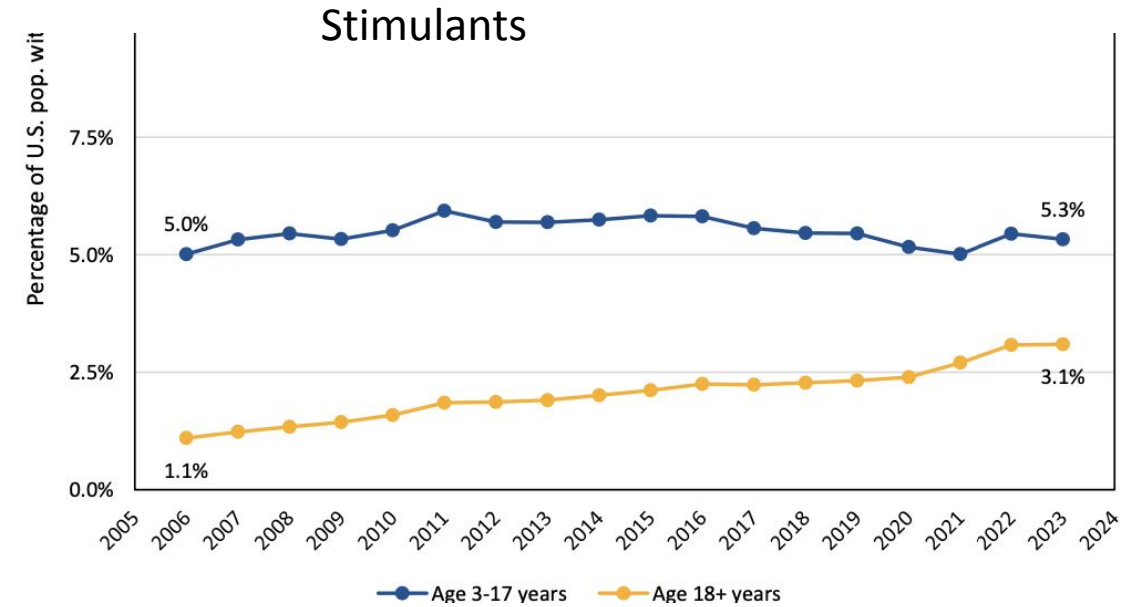
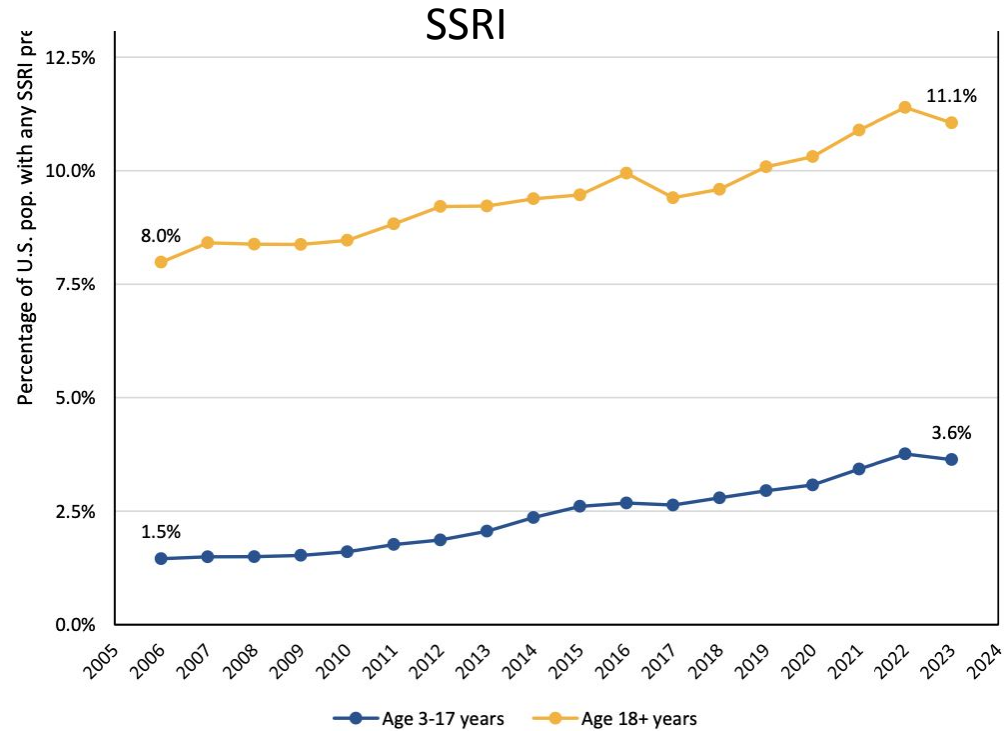
Large increases were found in the prevalence of ADHD meds in most countries, particularly up until 2010.

The antidepressants' trend was U-shaped in most countries with the lowest prevalence in 2007–2009 and rise more recently.

Large to weak increases in the prevalence of AP were seen until

U.S. Population Prevalence of Prescription Psychiatric Medication Use Among Children and Adolescents, 2006-2023

Timothy B. Creedon, PhD & Joel Dubenitz, 2025





ORIGINAL CONTRIBUTION

Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study

Daniele Piovani¹ · Antonio Clavenna¹ · Massimo Cartabia¹ · Maurizio Bonati¹

Dati dal 2006 to 2011
7 regioni
50% popolazione italiana

Received: 16 December 2014 / Accepted: 18 May 2015 / Published online: 28 May 2015

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study

Daniele Piovani¹ · Antonio Clavenna¹ · Massimo Cartabia¹ · Maurizio Bonati¹

Data from 2006 to 2011

7 regions

Overall prevalence of prescription was stable

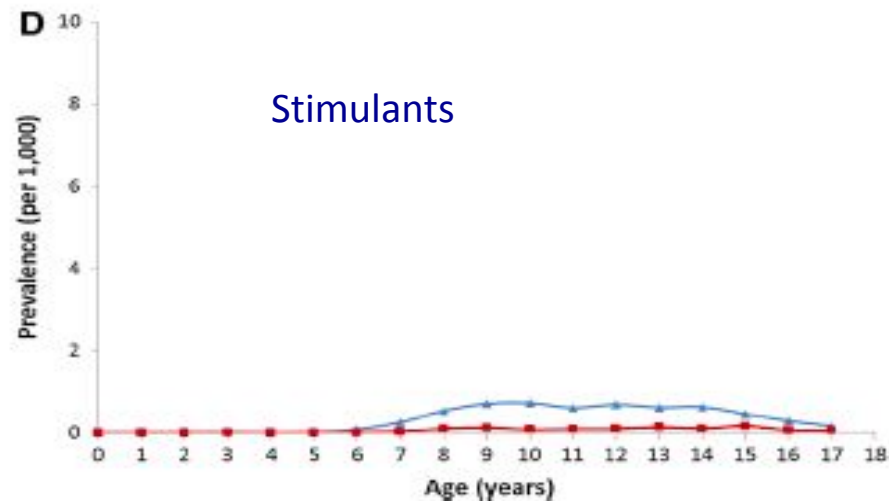
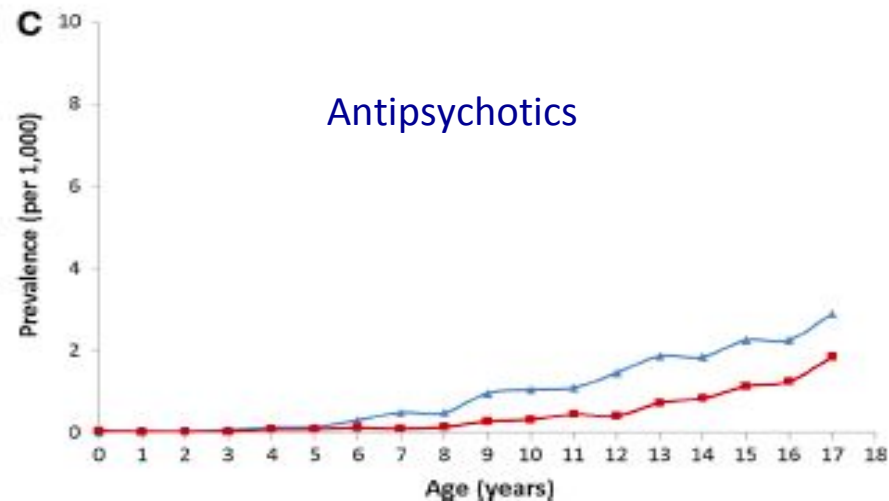
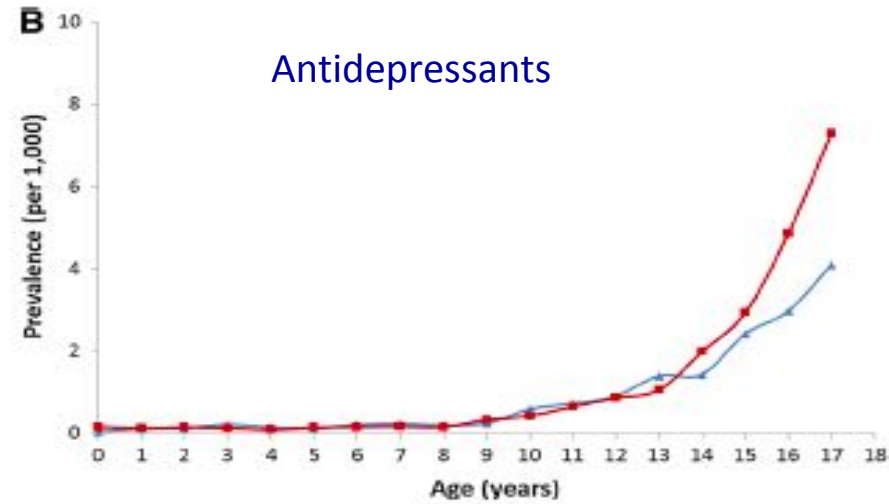
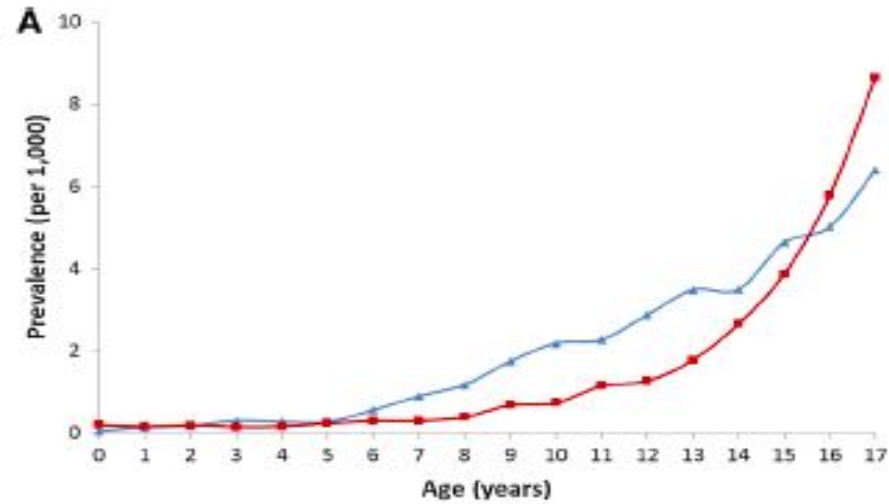


Table 2 The prevalence per 10,000 resident youths of the ten most prescribed psychotropic drugs in 2011 by age group

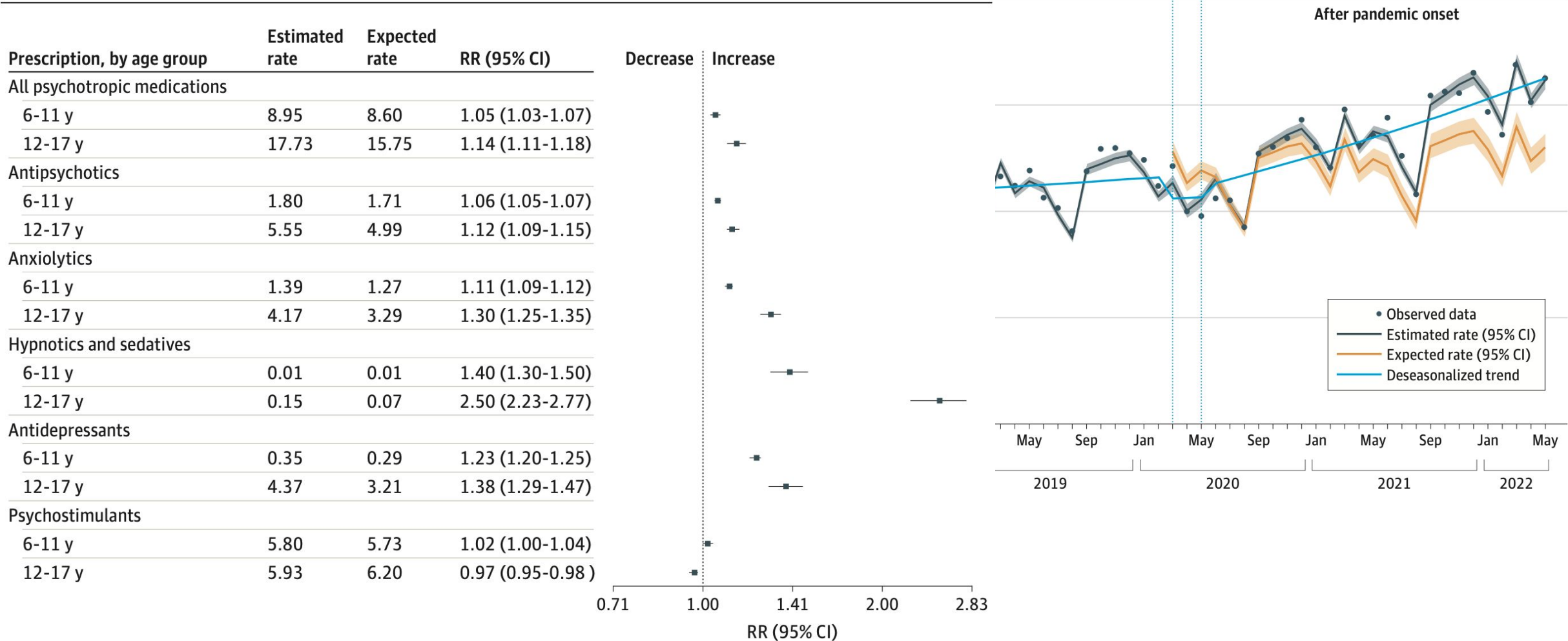
Drug									
		0–5		6–11		12–17		0–17	
<i>Trazodone</i>	0.310	<u>Risperidone</u>	3.31	<u>Sertraline</u>	8.77	<u>Risperidone</u>	3.68		
Risperidone	0.240	<u>Methylphenidate</u>	2.12	<u>Risperidone</u>	7.70	<u>Sertraline</u>	3.22		
<i>Escitalopram</i>	0.181	<u>Sertraline</u>	1.01	<u>Fluoxetine</u>	3.37	<u>Methylphenidate</u>	1.27		
<i>Citalopram</i>	0.158	Atomoxetine	0.63	<i>Paroxetine</i>	3.30	Fluoxetine	1.20		
<i>Sertraline</i>	0.135	Periciazine	0.36	<i>Escitalopram</i>	2.26	<i>Paroxetine</i>	1.17		
<i>Venlafaxine</i>	0.111	<i>Pimozide</i>	0.36	<u>Aripiprazole</u>	2.24	Amitriptyline	0.75		
<i>Duloxetine</i>	0.100	<i>Amitriptyline</i>	0.34	<i>Citalopram</i>	1.78	<i>Escitalopram</i>	0.70		
<i>Paroxetine</i>	0.082	<i>Aripiprazole</i>	0.23	<u>Methylphenidate</u>	1.57	<u>Aripiprazole</u>	0.69		
Periciazine	0.053	<i>Haloperidol</i>	0.20	Olanzapine	1.17	<i>Citalopram</i>	0.57		
<i>Quetiapine</i>	0.041	Chlorpromazine	0.18	Atomoxetine	0.66	<i>Olanzapine</i>	0.42		

Drugs not approved for use in each age group are reported in italic, all values are $\times 10,000$

Psychotropic Medication Prescribing for Children and Adolescents After the Onset of the COVID-19 Pandemic (France)

Valtuille et al., 2024 Jama Network Open

20



Psychotropic Drug Prescription in Children and Adolescents: Approved Medications in European Countries and the United States

L'incremento globale delle prescrizioni di farmaci psicotropi in bambini e adolescenti può essere attribuita a:

- Maggiore accessibilità ai servizi
- Soglie più basse di diagnosi e trattamenti
- Disponibilità di farmaci di nuova generazione
- Marketing farmaceutico

38% (of 143)

Approvati in bambini e adolescenti

100% farmaci per l'ADHD

57% Antipsicotici

28% Ansiolitici/ipnoinducenti

25% Stabilizzatori dell'Umore

20% Antidepressivi

Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 Bloccanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

More pharmacological treatment options are available in North America than in Europe

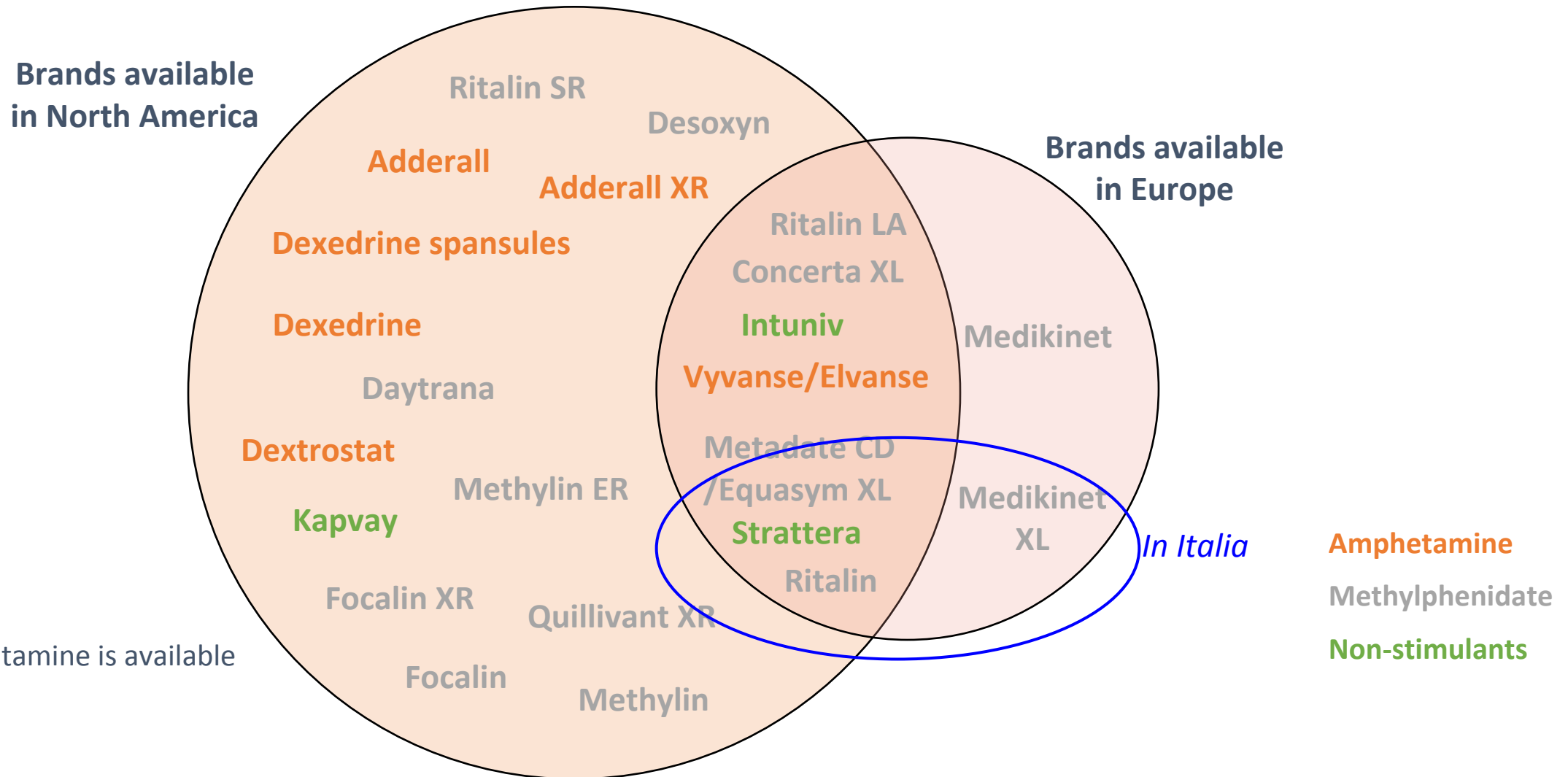
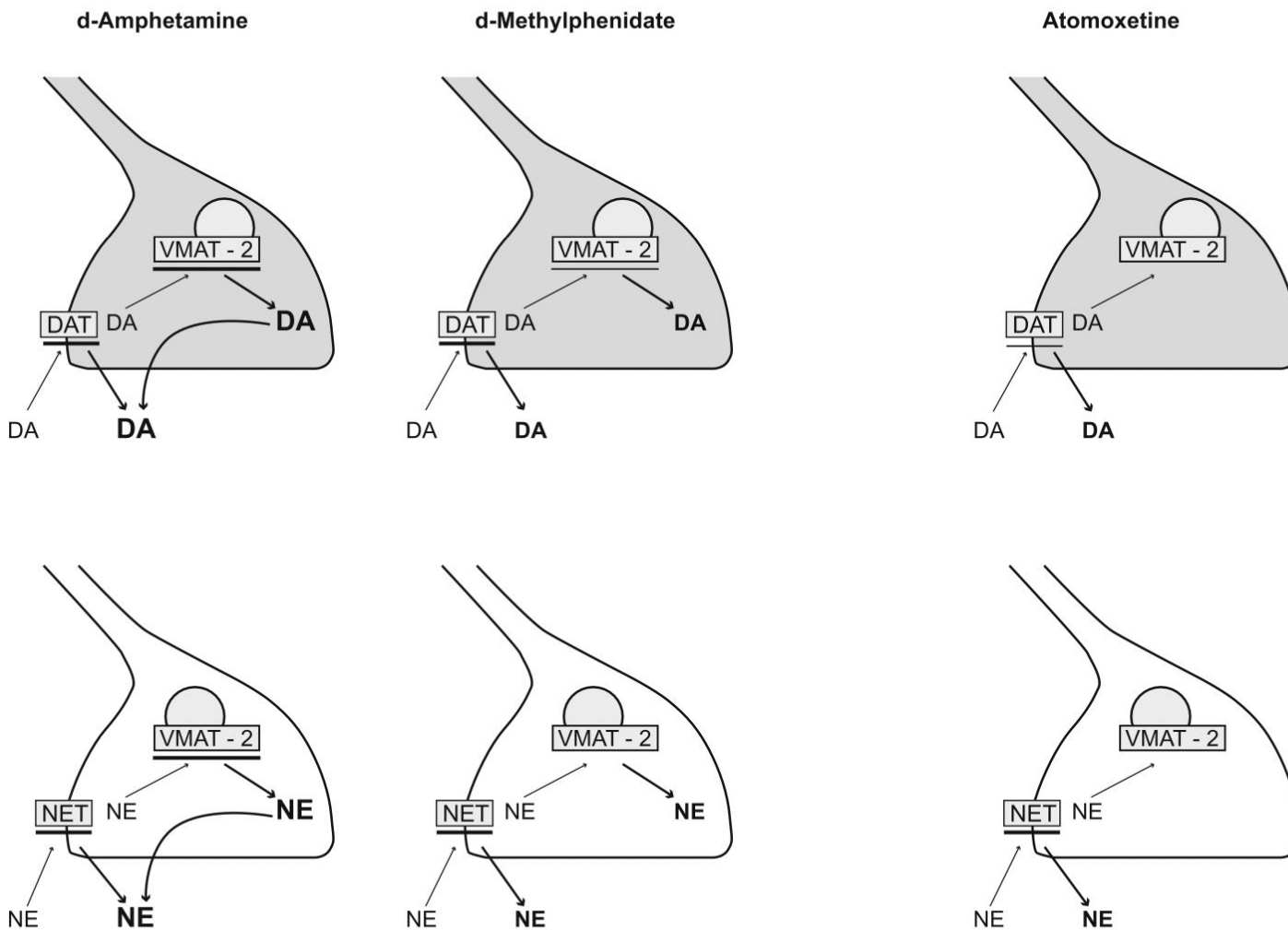


TABLE 5. MEDICATIONS FOR ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER APPROVED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOR PSYCHIATRIC INDICATIONS

<i>Drug</i>	<i>ADHD</i>	<i>Refractory hyperkinetic states</i>
Nonamphetamine psychostimulants		
Dexmethylphenidate	≥6 years (SM, FDA)	
Methylphenidate	≥6 years (SM, MHRA, ANSM) ≥6 years oral/transdermal (FDA)	
Amphetamine psychostimulants		
Amphetamine	≥6 years (FDA)	
Amphetamine mixed salts + dextroamphetamine mixed salts	≥6 years (FDA)	
Dexamphetamine	≥6 years (MHRA)	≥3 years (MHRA)
Lisdexamfetamine	≥6 years (SM, MHRA, FDA)	
Methamphetamine	≥6 years (FDA)	
Nonpsychostimulants		
Atomoxetine	≥6 years (SM, MHRA, FDA)	
Clonidine	≥6 years (FDA)	
Guanfacine	≥6 years (SM, EMA, FDA)	

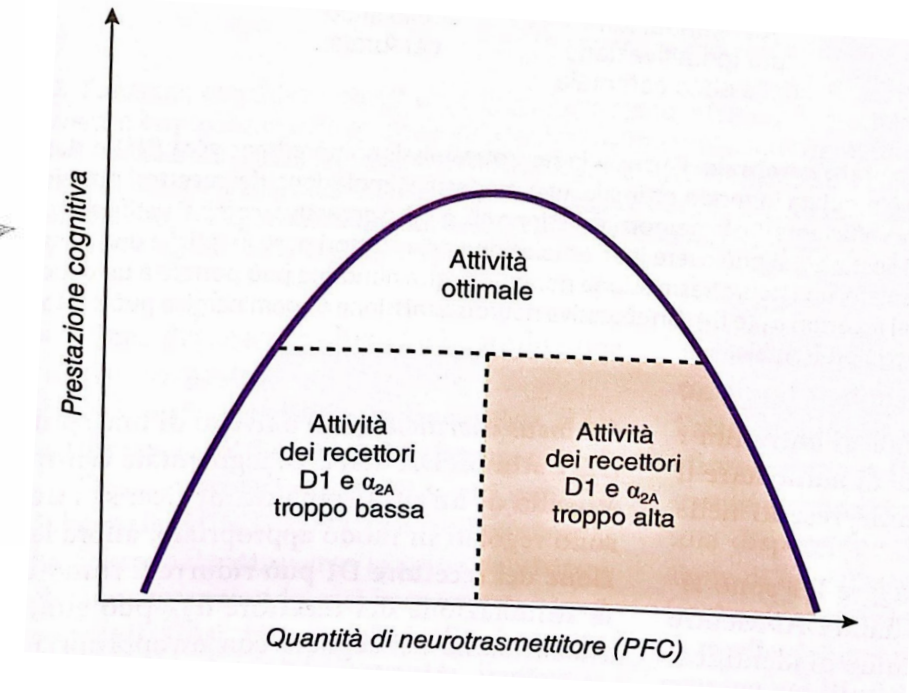
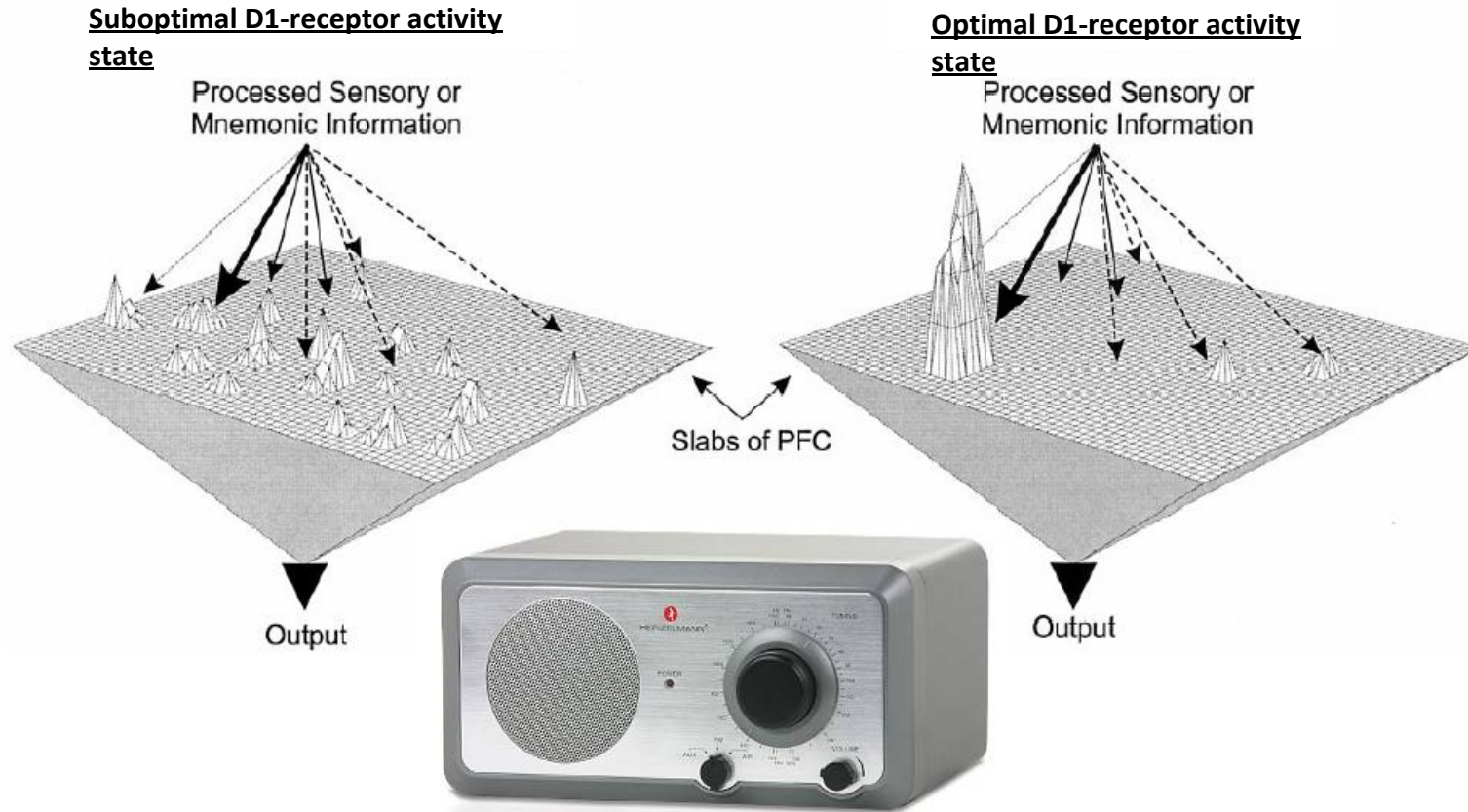
Farmaci per l'ADHD

Meccanismo d'azione



DA Dopamine
NE Norepinephrine
VMAT - 2 Vesicular Monoamine transporter-2
DAT Dopamine transporter
NET Norepinephrine transporter
 Inhibition of transporter
 Width of the arrow indicate the degree of inhibition of monoamine transporter

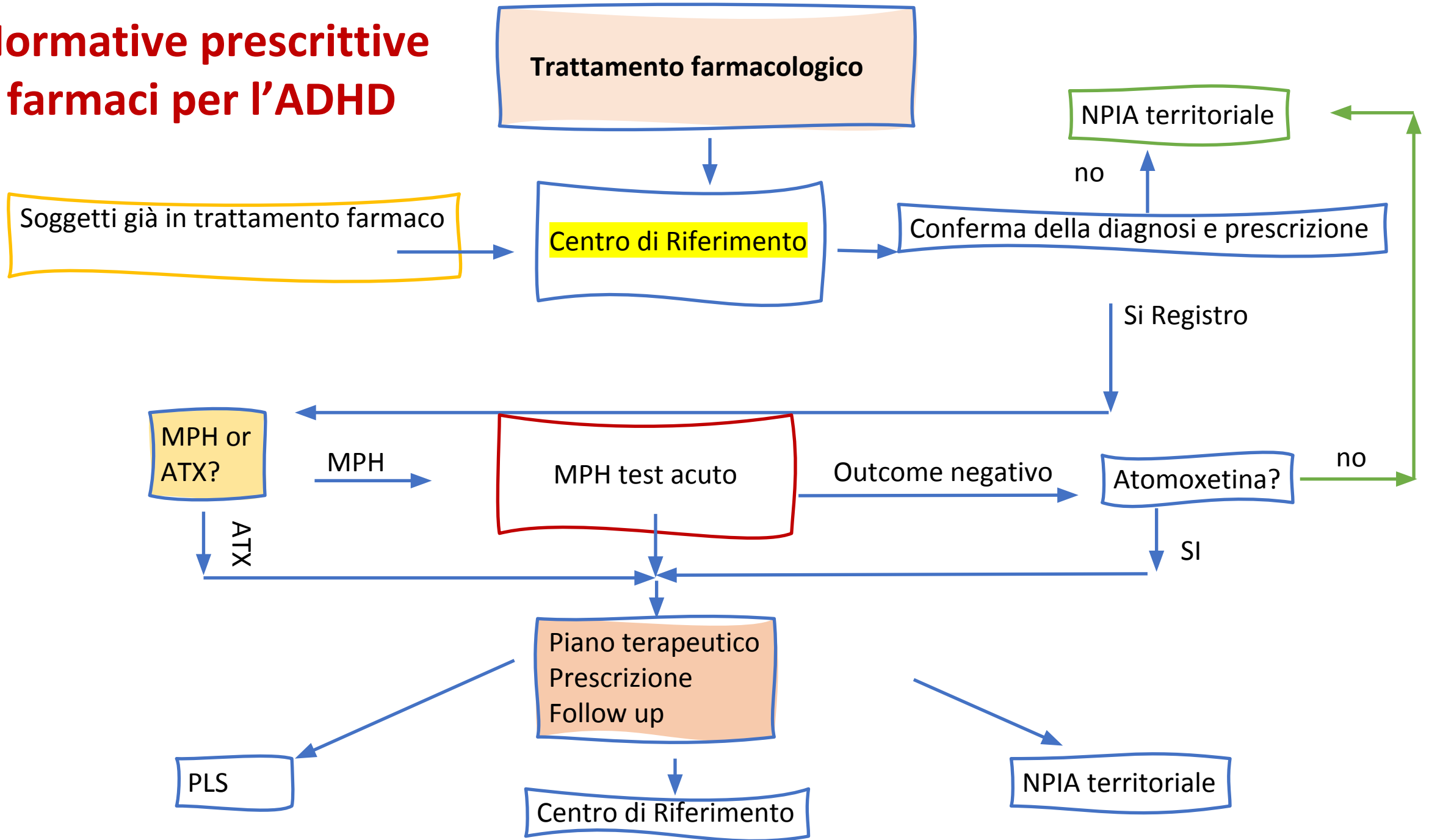
What is the action of dopamine on prefrontal cortex ?



Picture from Stephen Sthal 2022

Optimal signal-to-noise ratio
in interaction with other neurotransmitter systems

Normative prescrittive farmaci per l'ADHD



Normative prescrittive farmaci per l'ADHD Italia



Procedure operative

Test di somministrazione di singola dose di MPH:

Somministrazione della prima dose in un setting controllato e monitoraggio per le prime ore di possibili eventi avversi (misurazione pressoria baseline, dopo 1 e 4 ore).

- Necessaria la presenza di un **Neuropsichiatria Infantile** e un **infermiere**
- **ECG** baseline
- **Consenso informato** (genitori) e **assenso** (soggetti >12)

Valutazione clinica e dei parametri fisiologici e vitali da ripetersi dopo 1 settimana, 1 mese e ogni 6 mesi successivamente.

Scegliere il trattamento più appropriato (MPH o ATX?)

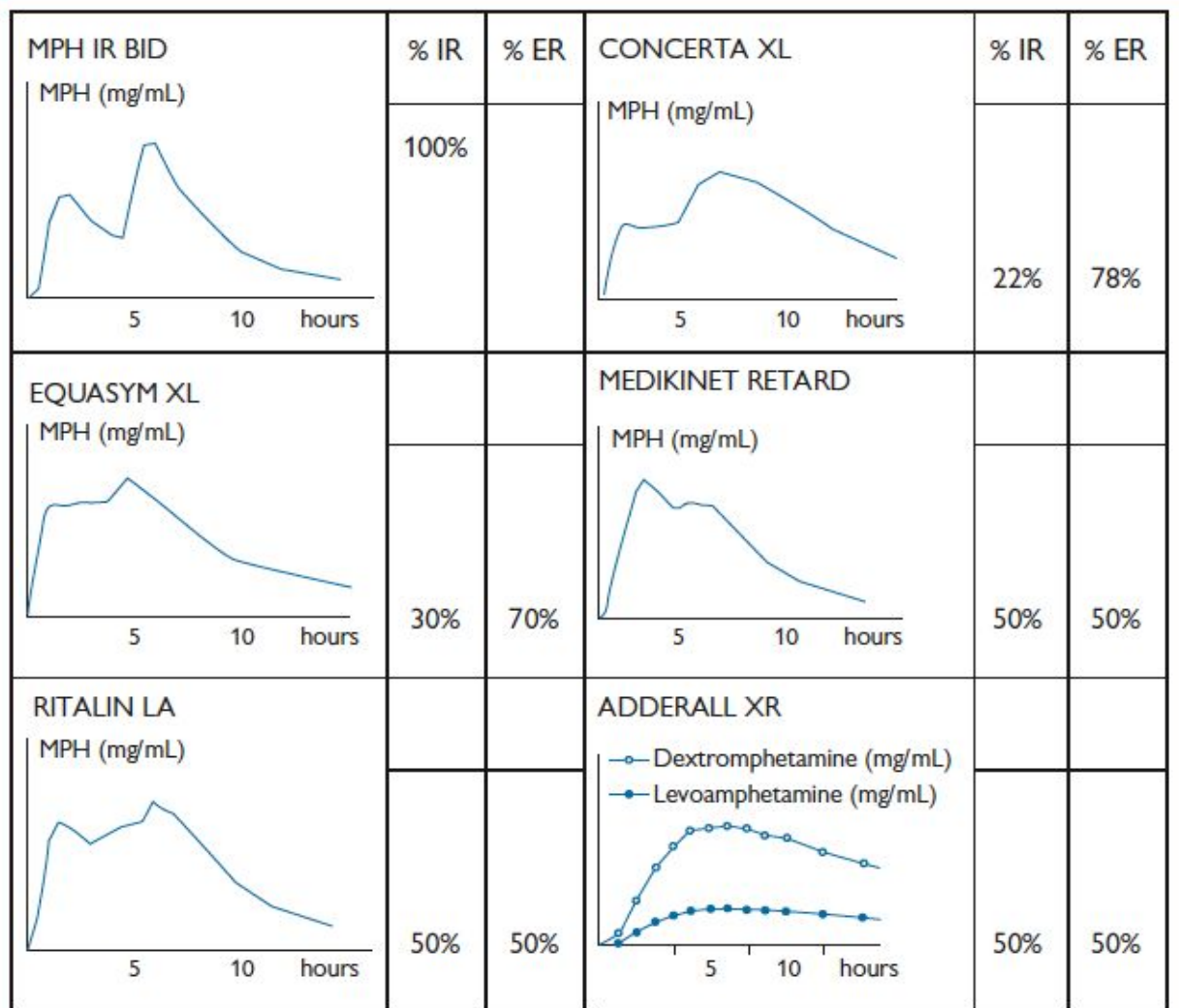
Il Metilfenidato rappresenta il trattamento di prima scelta

Atomoxetina può essere considerata il trattamento di prima scelta:

- Storia attuale o pregressa di ab uso di sostanze
- Tics (?)
- Volontà della famiglia di evitare gli stimolanti
- Maggior copertura nelle 24 ore

Quale formulazione di MPH scegliere?

Figure 5.2 MPH and amphetamine plasma levels over time with different preparations and their IR/ER proportions



MPH Test di somministrazione con singola dose IR: 0.3 mg/kg o equivalenti con formulazioni RM

Titolazione

ATX

Dosaggio iniziale **0.5 mg/kg/die** al mattino a stomaco pieno.

Dopo 3-7 giorni aumentare il dosaggio sino a **1.2 mg/kg/die**.

Dosaggi superiori a 1.4 mg/kg/die o 100 mg/die devono essere evitati

Efficacy in specific populations

Preschoolers (PATS: Greenhill JAACAP 2006)

60 kids < 6 y; placebo vs iMPH (1.25, 2.5, 5 mg, or 7.5 mg tid): Less effective, more AE (mood lability, reduced growth rate)

(Chiu et al., European Psychiatry 2023): good efficacy especially on hypoactivity; AE: loss appetite

Anxiety (MTA 73) NO RISKS!

Patients with ADHD and comorbid anxiety have a similarly robust clinical response to stimulants as non-anxious patients.

Coughlin et al., 2015; Patin & Hurlemann, 2015; Sturman et al., 2017: good response to stimulants

Autism (Reichow et al. JADD 2013)

Positive response (ES = .65) in about 50% of cases vs 70%. 18% unable to tolerate MPH vs <5%.

Bezerra Martins et al., 2024: MPH appears to be effective in handling hyperactivity, inattention, and irritability symptoms, increased drop outs

Intellectual disability (Simonoff et al. JCPP 2013)

As for Autism

Tics (Bloch et al. JAACAP 2009; Cohen et al JAACAO 2015; Farhat et al., JACAP 2024) NO RISKS!

Alpha-2 agonists and **atomoxetine**: significant improvement in tic symptoms (ES 0.74),

MPH and **desipramine**: improvement at trend levels (effect size 0.28), comparable to ATX (0.31 ?)

Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study



Man, Hage, Banaschewski et al., 2023

24-month prospective study: participants (age 6 to 17 y)

Group 1

Children diagnosed with ADHD who have not been treated with MPH but are about to begin MPH treatment
N = 756/800

Group 2

Children diagnosed with ADHD who are not being treated with MPH
N = 391/400

Group 3

Children who do not have ADHD
N = 263/400

This project has received funding from the European Union's 7th Framework Programme for research, technological development and demonstration under grant agreement no 324487





Summary of findings from ADDUCE

No major safety or tolerability issues from ADDUCE results

- The results of this study suggest that **the safety profile** of long-term treatment **with MPH for 2 years is acceptable**
- The data do not support the hypothesis that long-term MPH treatment is associated with impairments in **growth**.
- **Pulse and blood pressure changes**, although minor on average, require regular monitoring. There is **no evidence of long term changes on cardiac structure**
- Long-term MPH treatment in children and adolescents with ADHD appears to have rather **beneficial effects on some coexisting psychiatric symptoms**.

General recommendations

Eur Child Adolesc Psychiatry
DOI 10.1007/s00787-010-0140-6

ORIGINAL CONTRIBUTION

European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD

J. Graham · T. Banaschewski · J. Buitelaar · D. Coghill · M. Danckaerts · R. W. Dittmann · M. Döpfner · R. Hamilton · C. Hollis · M. Holtmann · M. Hulpke-Wette · M. Lecendreux · E. Rosenthal · A. Rothenberger · P. Santosh · J. Sergeant · E. Simonoff · E. Sonuga-Barke · I. C. K. Wong · A. Zuddas · H.-C. Steinhausen · E. Taylor · (for the European Guidelines Group)

THE JOURNAL OF CHILD
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Journal of Child Psychology and Psychiatry 54:3 (2013), pp 227–246



doi:10.1111/jcpp.12036

Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents

Samuele Cortese,^{1,2,3,*} Martin Holtmann,^{4,*} Tobias Banaschewski,⁵
Jan Buitelaar,⁶ David Coghill,⁷ Marina Danckaerts,⁸ Ralf W. Dittmann,⁵
John Graham,⁹ Eric Taylor,¹⁰ Joseph Sergeant,¹¹ on behalf of the European
ADHD Guidelines Group†

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 18 aprile 2025

Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella tabella I e nella tabella dei medicinali sezione A della sostanza lisdexamfetamina. (25A02580) ([GU Serie Generale n.104 del 07-05-2025](#))

1. Nella Tabella I del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, e' inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

lisdexamfetamina (denominazione comune).

2. Nella Tabella dei medicinali, sezione A, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, e' inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

lisdexamfetamina (denominazione comune).

Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale

Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 bloccanti/modulanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States

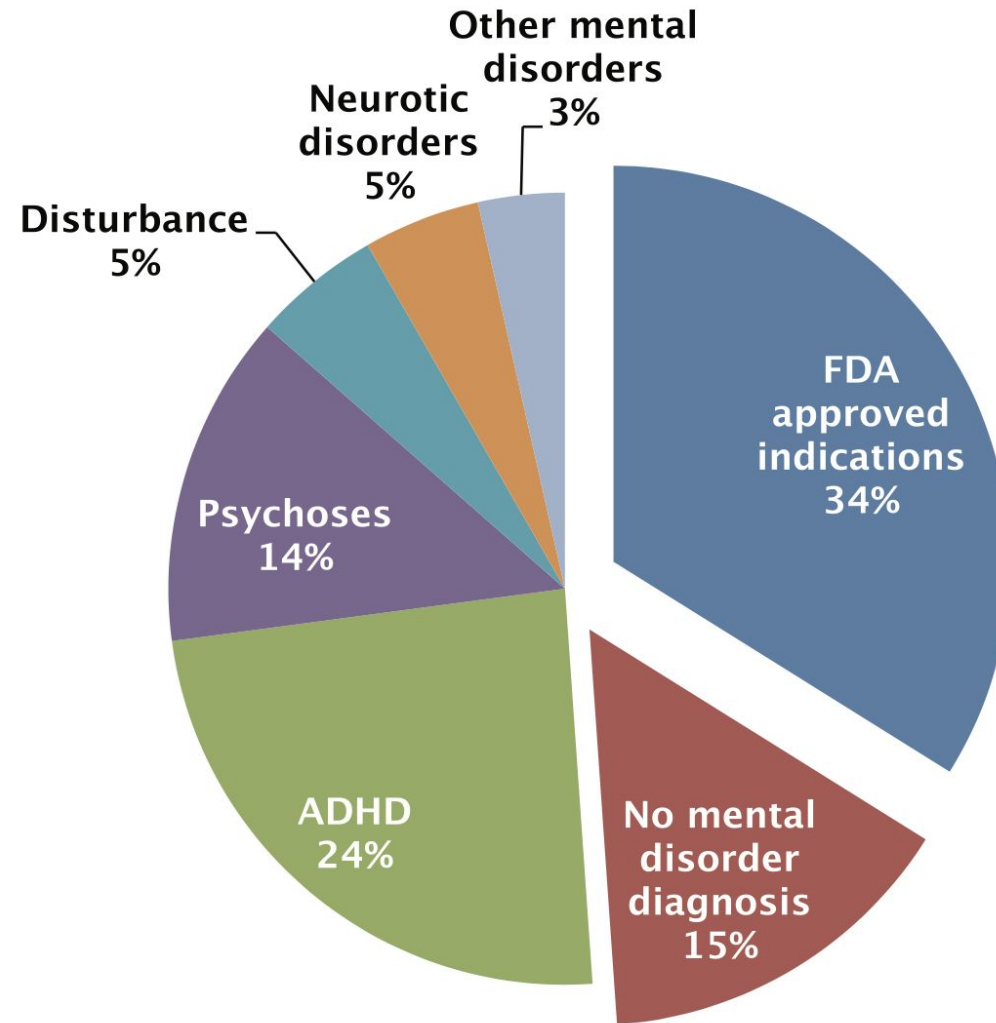
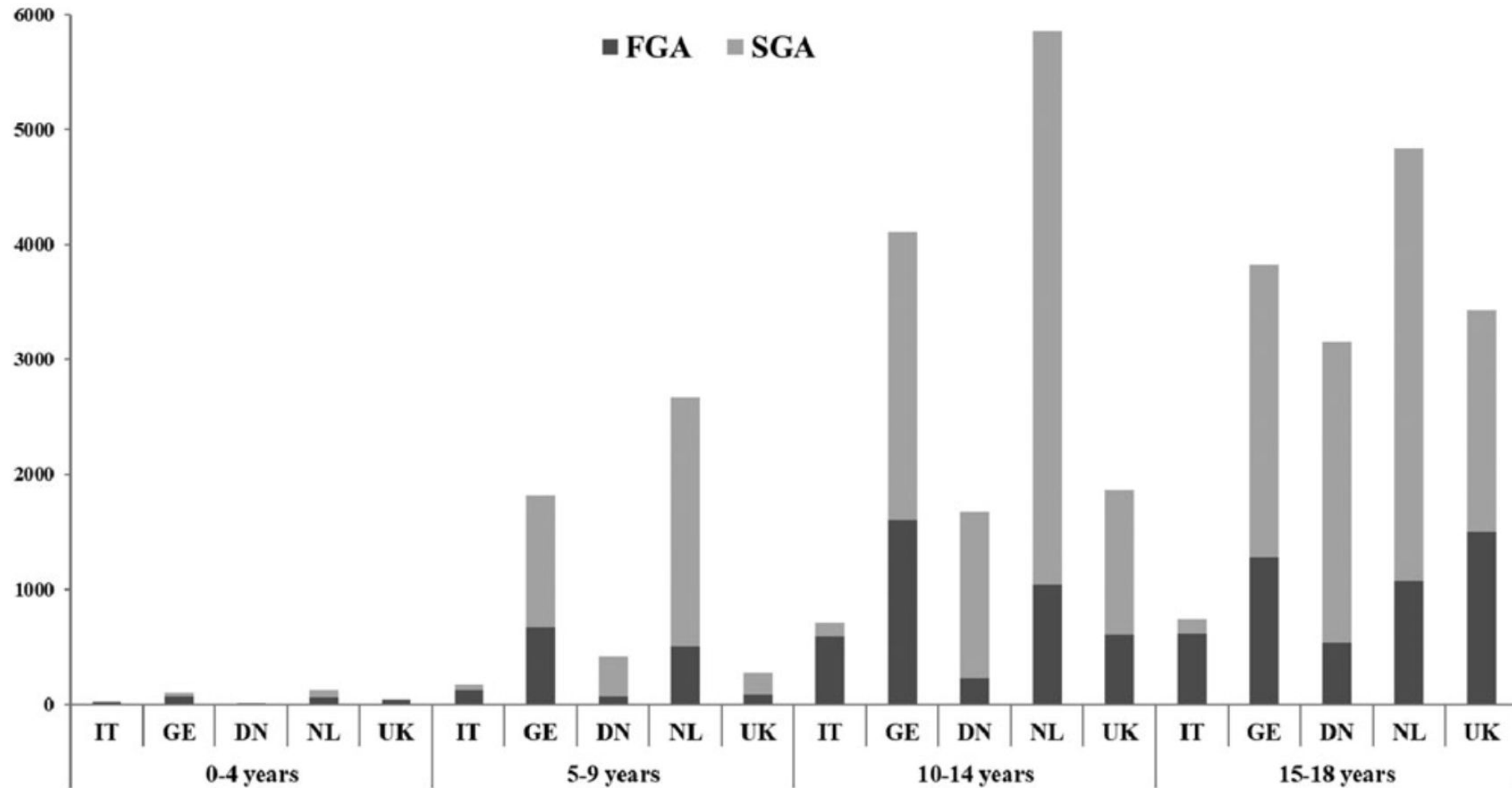


Figure 3. Mental diagnoses related to AAP visits. AAP, atypical antipsychotic.

‘Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study’

Kaguelidou et al., 2020



EMA-approved indications for antipsychotics in children and adolescents

Antipsychotic	Indication in psychosis	Other disorders	FDA
Chlorpromazine	Schizophrenia and other psychoses ≥ 1 year	Mania, agitation due to other causes, nausea-vomiting	Severe hyperactivity and behavioural disorders in children 1-12 years., tetanus, nausea-vomiting
Haloperidol	Schizophrenia and other psychoses > 2 years	Tourette, mania, other behavioural disorders (especially when associated with hyperactivity and aggression).	Schizophrenia, conduct disorders , severe hyperactivity, Tourette in children older than 3 and adults
Clozapine	Schizophrenia ≥ 16 years	Not approved	Not approved
Aripiprazole	Schizophrenia ≥ 15 years Long-acting: adults	Mania up to 12 weeks ≥ 13 years	Schizophrenia ≥13, BD ≥ 10, irritability in ASD 6-17 years, Tourette 6-18 years
Paliperidone	Oral: schizophrenia ≥ 15 Long-acting: adults	No	Schizophrenia ≥12 Long-acting: adults
Risperidone	No (in some European countries schizophrenia ≥ 15 years) Long-acting: adults	Short-term treatment of aggressiveness in conduct disorder and intellectual disability 5-18 years	Schizophrenia ≥13, BD ≥10, irritability in ASD 5-17 years
Quetiapine	No	No	Schizophrenia ≥13, mania ≥10
Olanzapine	No	No	Schizophrenia and manic/mixed episodes ≥13. Second line because of side effects
Lurasidone	≥ 13 years	No	≥ 13 years
Amisulpride	Contraindicated in children. Could be used in some adolescents ≥ 15-18 years	No	No
Ziprasidone	No	Severe manic/mixed episodes ≥ 10 years	No

D2 - bloccanti con indicazione in Italia

SCHIZOFRENIA:

I generazione:

Clorpromazina, Periciazina, Perfenazina (12 aa)

Aloperidolo (dopo fallimento o non tollerabilità di altri farmaci) > 13 aa

II e III generazione:

Aripiprazolo (>15 aa)

Lurasidone (13 aa)

Clozapina (16 aa)

BREXPIPAZOLO (13 aa)

DISTURBO BIPOLARE (MANIA):

Aripiprazolo (>13 aa)

Ziprasidone (> 10 aa)



GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Lunedì, 27 agosto 2012

SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-65001 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 27 luglio 2012.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Legge 648/96

Legge 94/98



	Legge 648/1996		L. 94/1998
	Elenco dinamico	Elenchi uso consolidato	(off-label)
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si	Si	Si
Piano terapeutico	Si, P.T. generico su carta intestata con riferimento alla Legge	Si, P.T. generico su carta intestata con riferimento alla Legge	Si, P.T. specifico per richieste off-label
Consenso informato firmato dal paziente	Si	Si	Si
Documentazione scientifica a supporto	Aifa individua l'indicazione per cui è prescrivibile	Aifa individua l'indicazione per cui è prescrivibile	Studi di fase II (trial clinici) conclusi con esito positivo
Assunzione di responsabilità del medico	Si	Si	Si
Relazione clinica	No	No	Si
Costo della terapia	A carico SSN	A carico SSN	Cittadino o richiesta autorizzazione di spesa al Direttore Sanitario

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Lunedì, 27 agosto 2012

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 76 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85001 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

DETERMINAZIONE 27 luglio 2012.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Aggiornamento Nov 2023

Principio attivo	Uso off label da autorizzare	Evidenze a sostegno	Presenza di almeno un RCT SI/NO
Clozapine	Psicosi acute e croniche nell'adolescente e nel bambino dall'età di 7 anni	Mattai 2010; Vitiello et al., 2009; Masi&Liboni 2011	SI
Quetiapine	Schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente (dai 12 anni)	Vedasi clozapina	SI
Olanzapine	Schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente e nel bambino dall'età di 7 anni	McComack 2010; Malone Sikich 2010; Ardizzone et al., 2010	SI

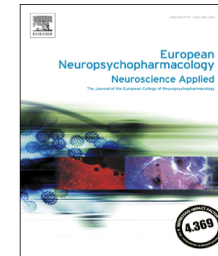
orizzazione CTS 13, 14 e 15 novembre 2018

Principio attivo	Richiesta	Parere CTS	Altri usi consentiti 648
Aripiprazolo	Trattamento delle psicosi acute e croniche (≥ 13 anni)	Parere favorevole con modifica dell'indicazione (trattamento della schizofrenia a partire dai 13 anni di età)	Episodi maniacali gravi, bipolare I dai 10 anni (durata trattam 12 settimane) Irritabilità ASD ≥ 6 anni con scarsa risposta a trattamenti psicoeducativi (durata trattam 8 settimane) Tourette moderato/grave ≥ 6 anni
Risperidone	Trattamento delle psicosi acute e croniche (≥ 13 anni)	Parere NON favorevole	Irritabilità ASD ≥ 5 anni con scarsa risposta a trattamenti psicoeducativi (durata trattam 6 settimane) Tourette moderato/grave ≥ 7 anni Add-on MPH ≥ 7 anni in ADHD con ODD o aggressività che non risponde a solo MPH
Pimozide	Disturbo da tic cronico (Tourette) moderato grave che non risponde a Risperidone	Parere favorevole	Tourette moderato/grave ≥ 12 anni



ELSEVIER

Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis

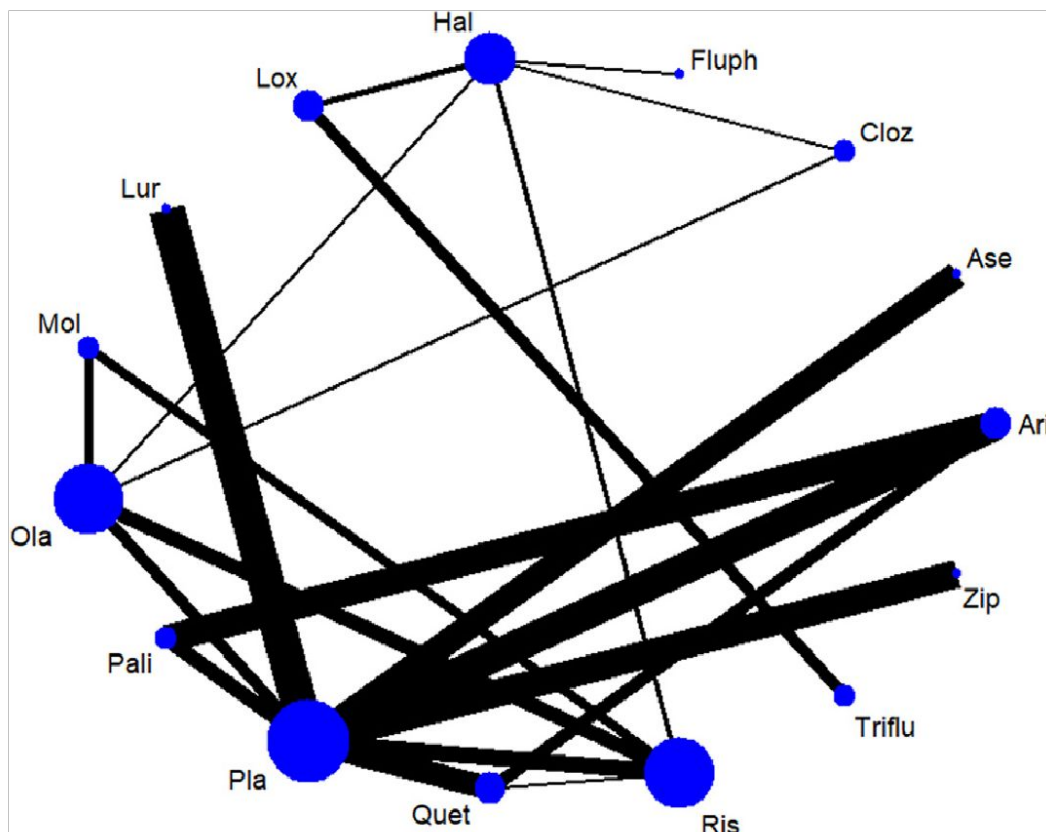


28 RCTs, 3003 partecipanti
(58% maschi; età media 14.41 anni)
pubblicati dal 1967 al 2017

Pressochè **tutti gli antipsicotici risultano più efficaci del placebo**

La Clozapina risulta il trattamento più efficace.

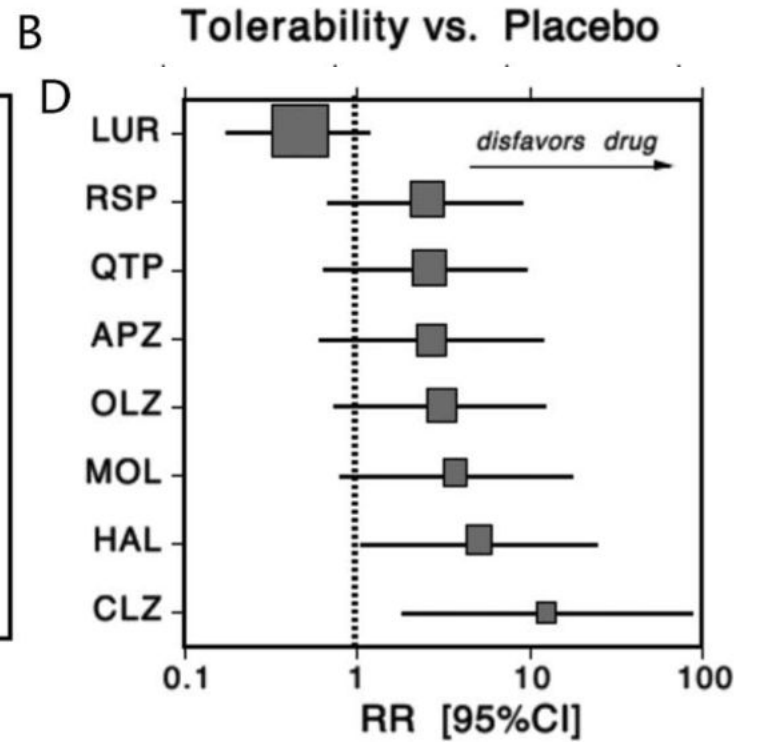
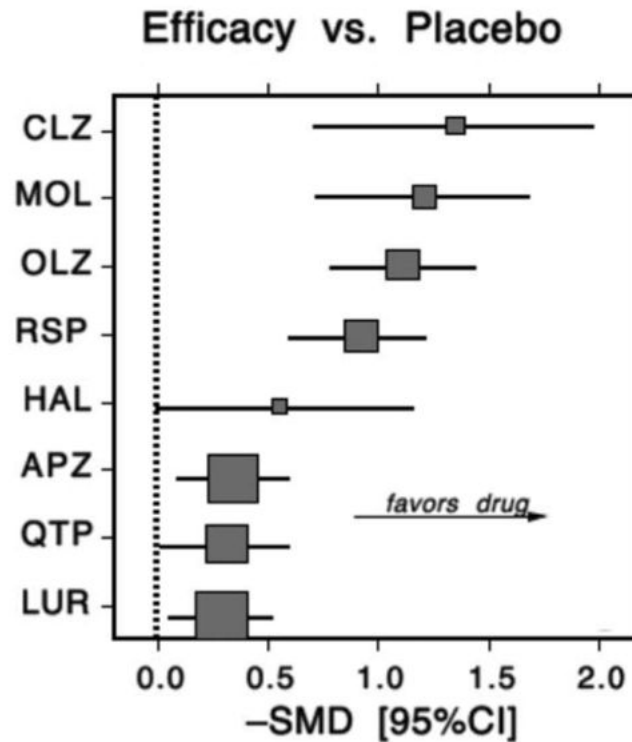
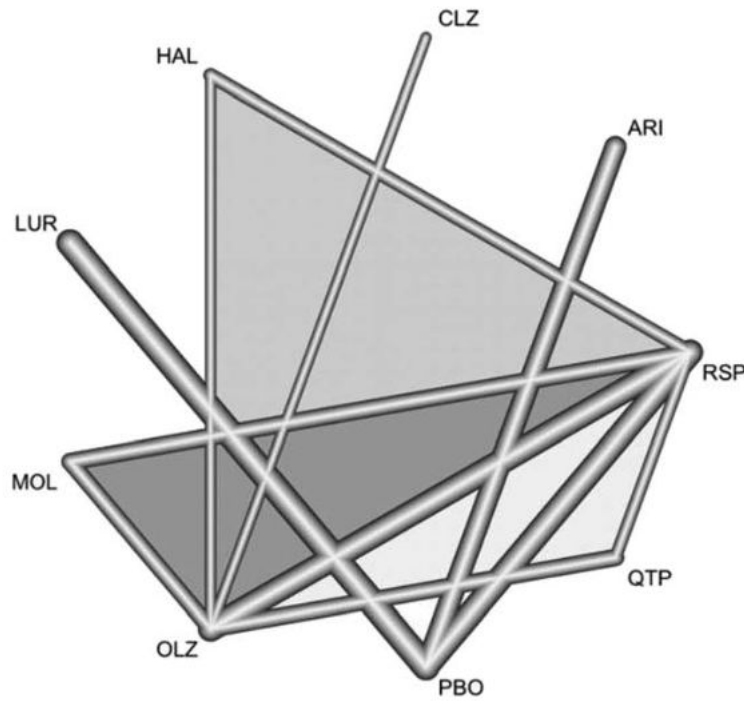
Molindone, Lurasidone e Ziprasidone maggiormente tollerati in termini di aumento del peso.



Comparative Efficacy and Tolerability of Antipsychotics for Juvenile Psychotic Disorders

A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Caitlin S. Yee, MD,^{1,2} Anees Bahji, MD, CISAM, FRCPC,³ Maria Lolic, PhD,⁴
Gustavo H. Vázquez, MD, PhD, FRCPC,^{1,5} and Ross J. Baldessarini, MD^{5,6}



Pharmacological Treatment of Early-Onset Schizophrenia: A Critical Review, Evidence-Based Clinical Guidance and Unmet Needs

Lopez-Morinigo J-D et al. Pharmacological Treatment of Early-Onset... Pharmacopsychiatry 2022; 55: 233–245

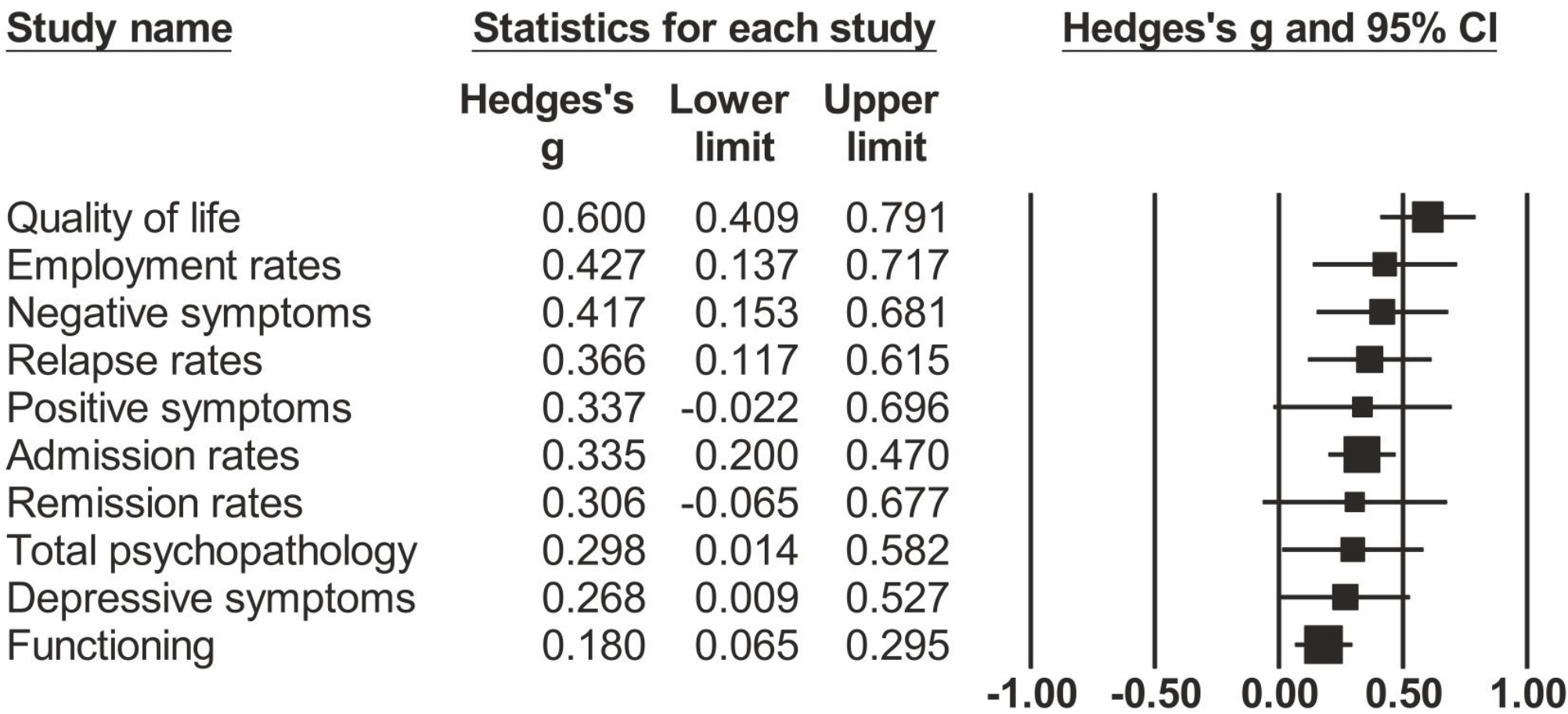
Continent	Country	Title	Author	Publication date	Abbreviation and reference	Pharmacological treatment Recommendations
Europe						
	Germany	S3 Guideline for Schizophrenia	German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics	2019	DGPPN (German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, 2019)	1. ARI, QUE, PAL, RIS, CLZ (TR) 2. HAL, OLZ.
	UK	The Maudsley	Editors: Tavor.	2018	Maudsley (Tavor	1. ARI, QUE, PAL, RIS, OLZ, CLZ

- Evidence supported the efficacy of aripiprazole, clozapine, haloperidol, lurasidone, molindone, olanzapine, quetiapine, risperidone and paliperidone in EOS
- Aripiprazole, lurasidone, molindone, risperidone, paliperidone and quetiapine emerged as efficacious and comparably safe options.
- **Treatment-resistant** patients should be offered **clozapine**

3. CLZ (only TR cases)

Duration of Untreated Psychosis and Outcomes in First-Episode Psychosis: Systematic Review and Meta-analysis of Early Detection and Intervention Strategies

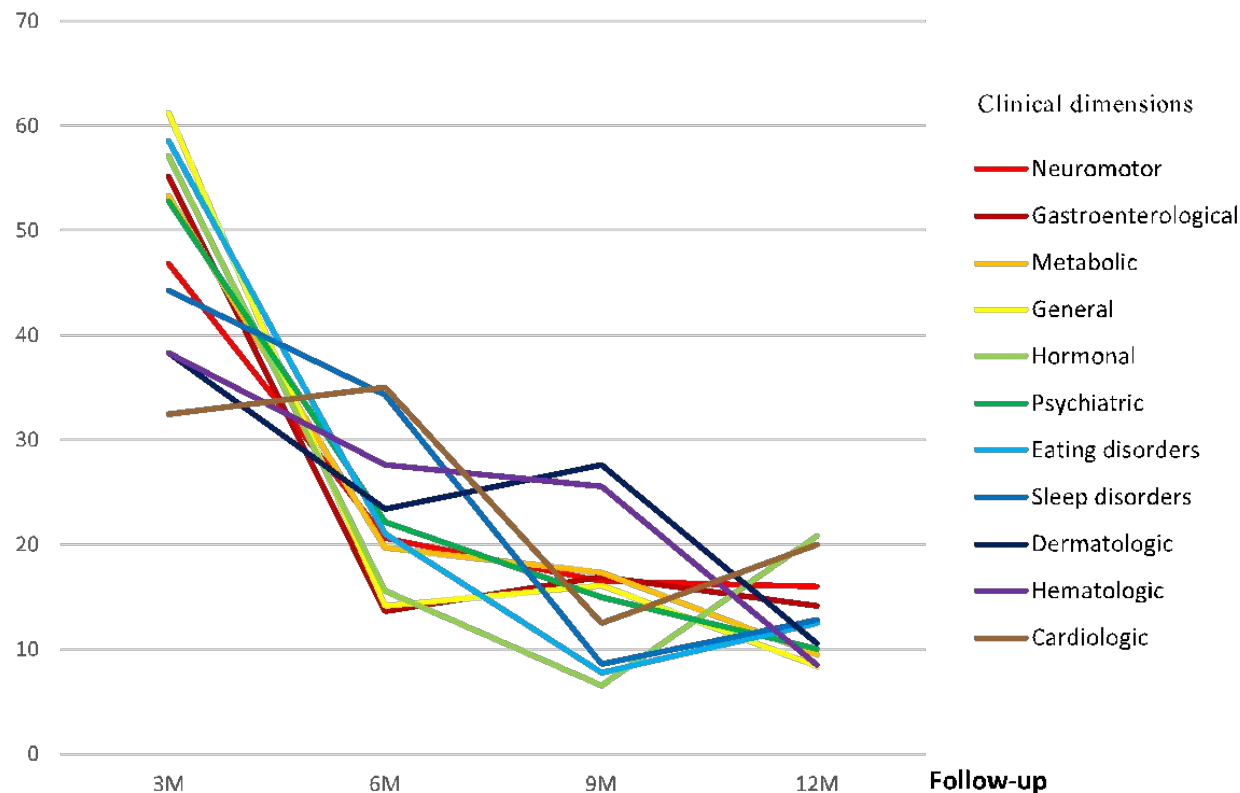
Meta-analytic outcomes of early intervention strategies.



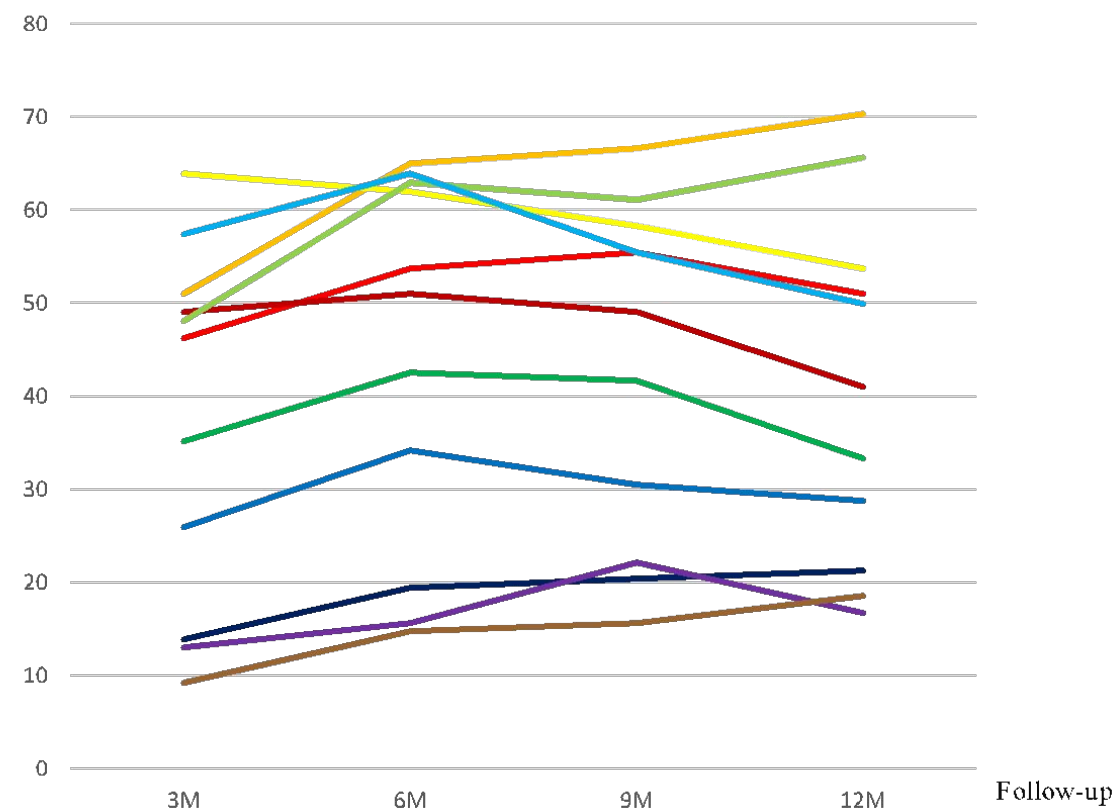
Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: Results of a multicenter naturalistic study (ETAPE)

200 subjects
12 m observat study
mean age 12 ± 3 y
92% of patients SGA
74% AP monotherapy, 79.5% off-label

(A) Percentage



(B) Percentage



Menard et al, European Neuropsychopharmacology 2019



Emergence of psychiatric adverse events during antipsychotic treatment in AP-naïve children and adolescents

Menard *et al.* *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2022

Table 3 Severity of psychiatric adverse events

Severity	All psychiatric AEs n = 374	AEs attributable to AP n = 209	AEs non attributable to AP n = 165
N % (n)	100% (374)	100% (209)	100% (165)
Mild***	49.73% (186)	57.42% (120)	40% (66)
Moderate	32.35% (121)	31.58% (66)	33.33% (55)
Severe***	16.58% (62)	9.57% (20)	25.45% (42)
Extreme	1.34% (5)	1.44% (3)	1.21% (2)

Legend: AE=adverse event; N=number of AEs; *** = $p < 0.001$ (significance concerning psychiatric AEs attributable or non attributable to AP)

Half of psychiatric adverse events occurred during the first quarter

Table 2 Types of psychiatric adverse events

Type of psychiatric AEs	All	AEs Attributable to AP	AEs Non attributable to AP
Number of psychiatric AEs % (n)	100% (374)	55.9% (209)	44.1% (165)
Aggressiveness/agitation/challenging behaviors % (n) *	22.7% (85)	15.3% (32)	32% (53)
Agressiveness/impulsivity/anger	14.7% (55)	9% (19)	21.8% (36)
Behavior disorder	1.6% (6)	0.5% (1)	3% (5)
Motor restlessness	6.4% (24)	5.7% (12)	7.3% (12)
Mood changes % (n) *	18.4% (69)	23.9% (50)	11.5% (19)
Elevated mood	7.5% (28)	12% (25)	1.8% (3)
Sad or depressed mood	6.4% (24)	9% (19)	3% (5)
Emotional lability	4.5% (17)	2.8% (6)	6.7% (11)
Suicidal ideation/behavior % (n)	11.8% (44)	12.4% (26)	10.9% (18)
Apathy/restricted range of emotion/lack of interest % (n) *	10.9% (41)	15.3% (32)	5.4% (9)
Irritability % (n)	6.4% (24)	5.7% (12)	7.3% (12)
Trouble paying attention/concentrating % (n)	7.8% (29)	9.6% (20)	5.5% (9)
Anxiety % (n)	5.6% (21)	3.8% (8)	7.9% (13)
Hallucinations % (n)	3.7% (14)	2.4% (5)	5.5% (9)
Racing thoughts % (n)	2.9% (11)	1.9% (4)	4.2% (7)
Sexual dysfunction % (n)	2.4% (9)	3.8% (8)	0.6% (1)
Psychiatric relapse % (n)	2.4% (9)	1.9% (4)	3% (5)
Others (enuresis, encopresis, addiction, scaring, swinging, etc.) % (n)	4.8% (18)	3.8% (8)	6% (10)



Umbrella review: Association between antipsychotic drugs and metabolic syndrome hallmarks in children and adolescents.

23 articles (13 MA, 4 NMA and 6 SRs) were included for review.

OLANZAPINE and QUETIAPINE ↑↑ **TRIGLYCERIDE**

ASENAPINE, QUETIAPINE, OLANZAPINE and LURASIDONE ↑ total **CHOLESTEROL**

LURASIDONE ↓ **TRIGLYCERIDE**

CHANGE IN GLUCOSE LEVELS: no difference among antipsychotics or placebo.

LURASIDONE, MOLINDONE and ZIPRASIDONE: the best tolerated in terms of **WEIGHT GAIN**.

ARIPIPRAZOLE and LURASIDONE better tolerated in terms of **METABOLIC** adverse events.

Conclusions: olanzapine should not be the antipsychotic of choice in patients at risk for hypertriglyceridemia or hypercholesterolemia.

Risk for QTc prolongation

Table 1.24 Effects of antipsychotics on QTc^{18,19,23–51}

<u>No effect</u>	<u>Low effect</u>	Moderate effect	High effect
Brexpiprazole*	Aripiprazole†	Amisulpride ^s	Any intravenous antipsychotic
Cariprazine*	Asenapine	Chlorpromazine	Pimozide
Lurasidone	Clozapine	Haloperidol	Sertindole
	Flupentixol	Iloperidone	Any drug or combination of
	Fluphenazine	Levomepromazine	drugs used in doses exceeding
	Loxapine	Melperone	recommended maximum
	Perphenazine	Quetiapine	
	Prochlorperazine	Ziprasidone	
	Olanzapine [‡]		
	Paliperidone		
	Risperidone		
	Sulpiride		

Farmaci potenzialmente associati a prolungamento del QTc

SNC

Aloperidolo
Amitriptilina
Citalopram
Clorpromazina
Clomipramina
Droperidolo
Fluoxetina
Imipramina
Levomepromazina
Litio
Metilfenidato
Nortriptilina
Olanzapina
Paroxetina
Quetiapina
Risperidone
Sertindolo
Sertralina
Tioridazina
Venlafaxina
Ziprasidone

Cardiovascolari

Amiodarone
Chinidina
Disopiramide
Dobutamina
Dopamina
Efedrina
Epinefrina
Flecainide
Ibutilide
Indapamide
Isradipina
Midodrina
Norepinefrina
Sotalolo

Gastrointestinali

Cisapride
Dolasetron
Domperidone
Granisetron
Ondansetron

Antibatterici

Azitromicina
Ciprofloxacina
Claritromicina
Eritromicina
Levofloxacina
Ofloxacina
Cotrimossazolo

Antimicotici

Fluconazolo
Itraconazolo
Ketoconazolo
Voriconazolo

Antiparassitari

Cloroquina
Meflochina

Antivirali

Amantidina
Foscarnet

Antistaminici

Astemizolo
Terfenadina

Respiratori

Salbutamolo
Salmeterolo
Terbutalina

Decongestionanti

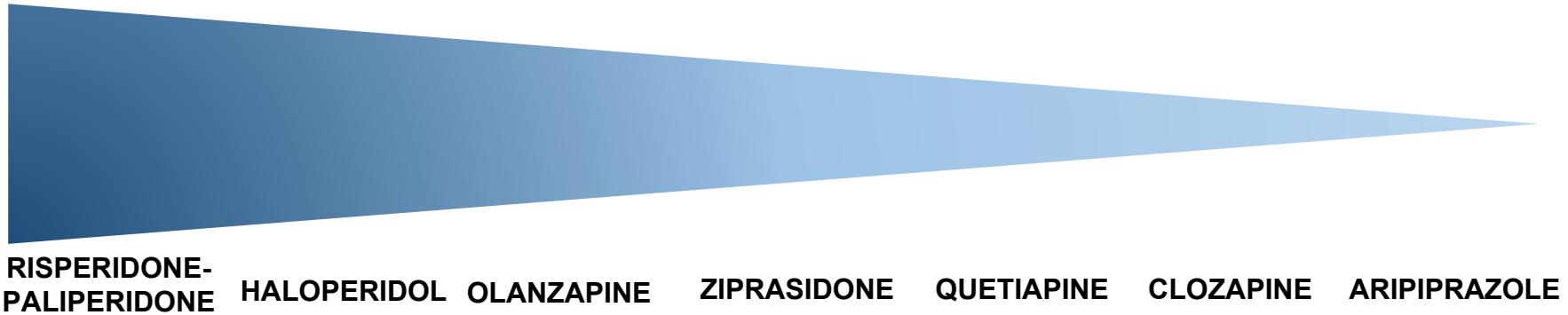
Fenilefrina
Fenilpropanolamina
Pseudoefedrina

Altri

Octreotide
Sibutramina
Tacrolimus
Tamoxifene
Vardenafil

Risk for prolactin elevation

Correll, JAACAP 2008



Aripiprazole may suppress PRL below baseline levels

Lack of evidence for physiological risks of asymptomatic, subclinical prolactin elevations (alteration of bone density, sexual maturation, risk for breast cancer or benign prolactinomas unclear).

In asymptomatic patients with elevated prolactin (usually <100 ng/mL), wait to see whether values normalize over time.

Measure PRL level after fasting in the morning and before medications

Basic Algorithm For Selection of AP

Begin with antipsychotic that causes the less side effects or no side effects feared by the patients

			
	<u>SEDATION</u>	<u>WEIGHT GAIN</u>	<u>EPS</u>
Best choice	Aripiprazole	Aripiprazole	Clozapine
	Iloperidone	Lurasidone	Iloperidone
	Lurasidone	Ziprasidone	Quetiapine
	Paliperidone	Asenapine	Aripiprazole
	Risperidone	Iloperidone	Asenapine
	Ziprasidone	Paliperidone	Lurasidone
	Asenapine	Risperidone	Olanzapine
	Olanzapine	Quetiapine	Ziprasidone
	Clozapine	Clozapine	Paliperidone
Worst choice	Quetiapine	Olanzapine	Risperidone

Investigations and monitoring

Parameter	Pretreatment baseline	1 month	2 months	3 months	6 months	9 months	1 year
Assessment date							
Height, cm*							
Height percentile							
Weight, kg*							
Weight percentile							
BMI, kg/m ² *							
BMI percentile							
Waist circumference (at the level of the umbilicus) [†]							
Waist circumference percentile							
Blood pressure, mmHg [‡]							
Blood pressure percentile							
Neurological examination [§]	☐ completed	☐ completed	☐ completed	☐ completed	☐ completed	☐ completed	☐ completed
Laboratory evaluations							
Fasting plasma glucose (normal ≤ 6.1 mmol/L)		NR	NR			NR	
Fasting insulin** (normal ≤ 100 pmol/L) ^{††}		NR	NR			NR	
Fasting total cholesterol (normal < 5.2 mmol/L)		NR	NR			NR	
Fasting low-density lipoprotein – cholesterol (normal < 3.35 mmol/L)		NR	NR			NR	
Fasting high-density lipoprotein – cholesterol (normal ≥ 1.05 mmol/L)		NR	NR			NR	
Fasting triglycerides (normal < 1.5 mmol/L)		NR	NR			NR	
Aspartate aminotransferase		NR	NR	NR		NR	
Alanine aminotransferase		NR	NR	NR		NR	
Thyroid-stimulating hormone (quetiapine only)		NR	NR	NR		NR	
Prolactin ^{‡‡}		NR	NR		NR	NR	
Other							

Due riflessioni...

Prevalence, correlates, tolerability-related outcomes, and efficacy-related outcomes of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-analysis



Mikkel Højlund*, Ole Köhler-Forsberg*, Anton T Gregersen, Christopher Rohde, Angelina I Mellentin, Simon J Anhøj, Adam F Kemp, Nina B Fuglsang, Anne Christine Wiuff, Louise Nissen, Marc A Sørensen, Nanna M Madsen, Christina B Wagner, Armaghan Agharazi, Cecilie Søndergaard, Marie Sandmark, Jana Reinhart, Christoph U Correll

European Child & Adolescent Psychiatry (2022) 31:1–3
<https://doi.org/10.1007/s00787-022-01950-7>

EDITORIAL



First do no harm: use off-label antipsychotic medication in children and adolescents with great caution

Pieter J. Hoekstra¹ · Andrea Dietrich¹



Due riflessioni...

Clinical Trial > [J Appl Res Intellect Disabil](#). 2019 Mar;32(2):313-322. doi: 10.1111/jar.12528.

Epub 2018 Sep 28.

An open label discontinuation trial of long-term used off-label antipsychotic drugs in people with intellectual disability: The influence of staff-related factors

[Gerda M de Kuijper](#)^{1 2}, [Pieter J Hoekstra](#)²



Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 Bloccanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

Psychotropic Drug Prescription in Children and Adolescents: Approved Medications in European Countries and the United States

TABLE 4. MOOD STABILIZERS APPROVED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOR PSYCHIATRIC INDICATIONS

<i>Drug</i>	<i>Acute phase and prophylaxis of bipolar disorders</i>	<i>Combination with antidepressants for resistant depression</i>	<i>Severe chronic aggressiveness</i>
Lithium	≥12 years (SM) ≥7 years (FDA)	≥12 years (SM)	≥12 years (SM)

For the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder, the fluoxetine/olanzapine combination (FDA ≥ 10 years) and lurasidone (FDA ≥ 10 years) are approved.

USO DEI SALI DI LITIO AD IMMEDIATO E LENTO RILASCIO IN ETÀ EVOLUTIVA: LA GESTIONE NELLA PRATICA CLINICA

Masi & Zuddas 2021

I valori terapeutici ottimali sono in genere tra 0,6 e 0,8 mEq/L; è possibile ridurre il range a 0,4-0,6 mEq/L nel caso di buona risposta, ma presenza di effetti indesiderati (in particolare tremori, polidipsia/poliuria, effetti gastrointestinali e alterazioni della funzionalità tiroidea, in particolare aumento di TSH). Al contrario, in caso di buona tollerabilità ma scarsa risposta clinica è possibile aumentare il range terapeutico a 0,80-1,00 mEq/L

Monitoraggio della litiemia.

Monitoraggio della litiemia

(azotemia, creatininemia) ogni 3 mesi

creatinina ogni 6 -12 mesi

(TSH, T3, T4) inizialmente ogni 3 mesi, poi (in caso di valori normali)

(Na, Cl) ogni 3 mesi

Pressione arteriosa, frequenza cardiaca ogni 3 mesi

ECG ogni 12 mesi (ogni 3 mesi in caso di associazione di litio + antipsicotico)

USO DEI SALI DI LITIO AD IMMEDIATO E LENTO RILASCIO IN ETÀ EVOLUTIVA: LA GESTIONE NELLA PRATICA CLINICA

Misurazione della litiemia: la litiemia deve essere valutata a **12 ore** dall'ultima somministrazione.

Adolescenza: almeno **18 mesi di buon compenso**, prima della valutazione di sospensione.
Controindicazione alla sospensione del trattamento con litio è il **rischio suicidario attuale**

L'effetto stabilizzante dei Sali di litio su **impulsività** (ad es. sui comportamenti autolesivi, ma non solo) rappresenta un valido sostegno, sufficientemente tollerato dagli adolescenti in termini di scarso impatto su sedazione e su appetito, rispetto ai farmaci antipsicotici

La terapia con litio può essere iniziata in **fase acuta**, in fase di **parziale compenso** ma anche durante la fase di **eutimia intercritica**

E l'Acido Valproico?....

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **BIPOLAR DISORDERS**
AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder

Acute management of mania

First-line. Lithium, Risperidone, Aripiprazole, Asenapine and Quetiapine
Risperidone may be preferable to lithium for non-obese youth, and youth with ADHD.⁵⁸⁴

Second-line. Due to safety and tolerability concerns, olanzapine and ziprasidone should be considered second-line options. Quetiapine adjunctive therapy is also recommended as a second-line treatment.

Third-line. Despite low response rates in two RCTs, a long history of use among adults with BD, combined with positive findings in open-label studies are grounds for considering **divalproex as a third-line option** for youth who do not respond to or tolerate first or second-line agents

E l'Acido Valproico?....

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **BIPOLAR DISORDERS**
AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE

Maintenance treatment

**Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)
and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018
guidelines for the management of patients with bipolar disorder**

First-line. Preferred **maintenance treatment options** for this population are aripiprazole, lithium and **divalproex**

Second-line. combination therapy (eg, **risperidone plus** lithium or **divalproex** and **lithium plus divalproex** or carbamazepine) to achieve and maintain remission. Adjunctive lamotrigine may also be considered for those aged $\geq$ 13 years

Third-line. Asenapine?

Although there have not been maintenance studies for quetiapine, risperidone, or ziprasidone in this population, clinical experience and open-label studies indicate that continuation and maintenance treatment with these medications is another option

Oral quetiapine and long-acting injectable risperidone monotherapy and adjunctive therapy and oral ziprasidone adjunctive therapy are effective in preventing mood episodes in adults with BD.

Definizioni e Farmacoepidemiologia

Farmaci per l'ADHD

D2 Bloccanti

Stabilizzatori dell'Umore

Antidepressivi

Conclusioni e take home message

Psychotropic Drug Prescription in Children and Adolescents: Approved Medications in European Countries and the United States

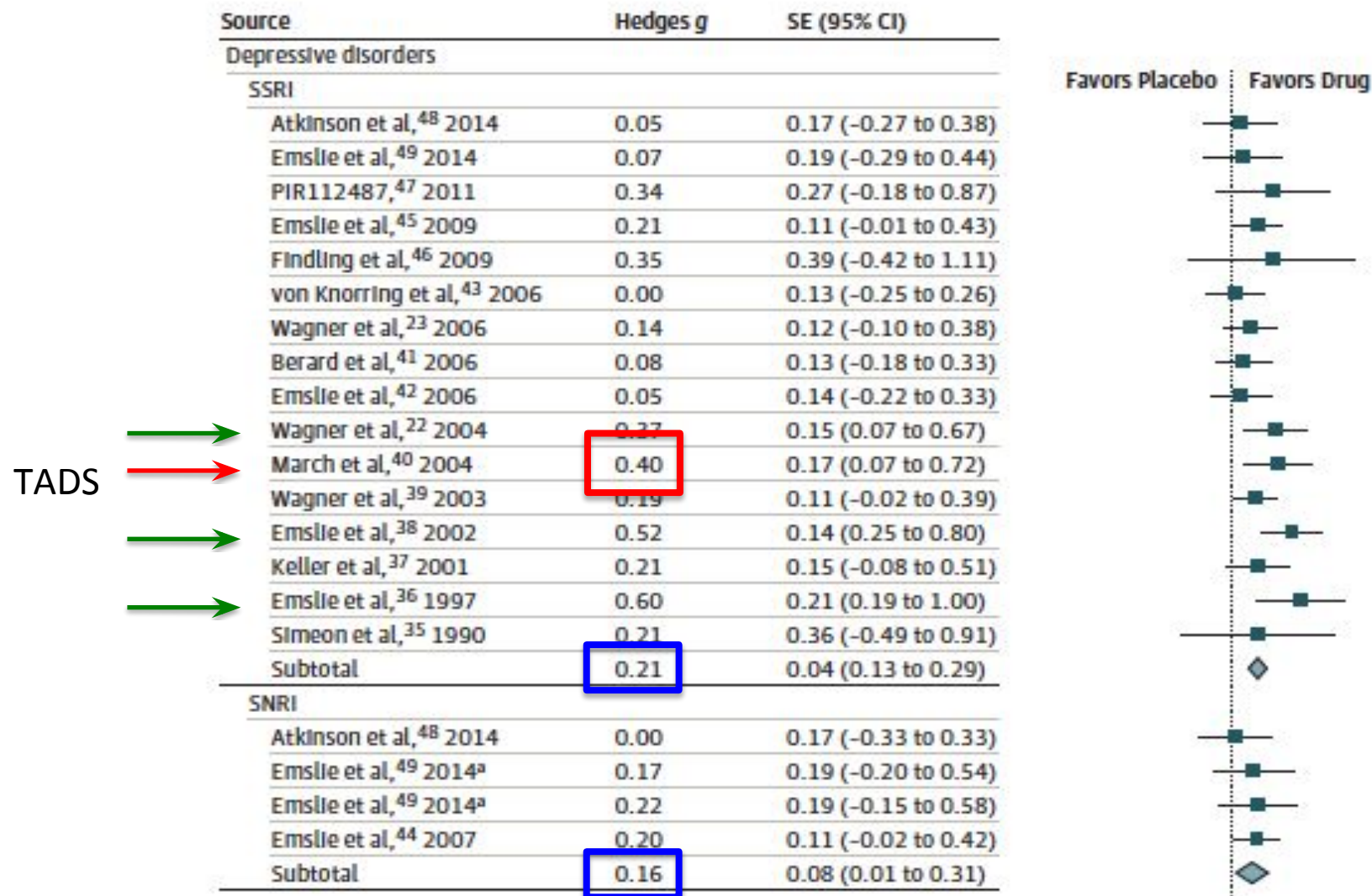
TABLE 1. ANTIDEPRESSANTS APPROVED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS FOR PSYCHIATRIC INDICATIONS

<i>Drug</i>	<i>Major depressive disorders</i>	<i>Obsessive-compulsive disorders</i>	<i>Other</i>
Tricyclic antidepressants			
Amitriptyline	≥16 years (MHRA) <18 years (ANSM)		
Clomipramine		≥10 years (SM, ANSM, FDA)	
Nortriptyline	In adolescents (MHRA)		
Selective serotonin reuptake inhibitors			
Escitalopram	≥12 years (FDA)		
Fluoxetine	≥8 years (MHRA, ANSM, FDA)	≥7 years (FDA)	
Fluoxetine + olanzapine			Depressive episodes in bipolar I disorder ≥10 years (FDA)
Fluvoxamine		≥8 years (SM, MHRA, ANSM, FDA)	
Sertraline		≥6 years (SM, MHRA, ANSM, FDA)	
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor			
Duloxetine			Generalized anxiety disorder ≥7 years (FDA)

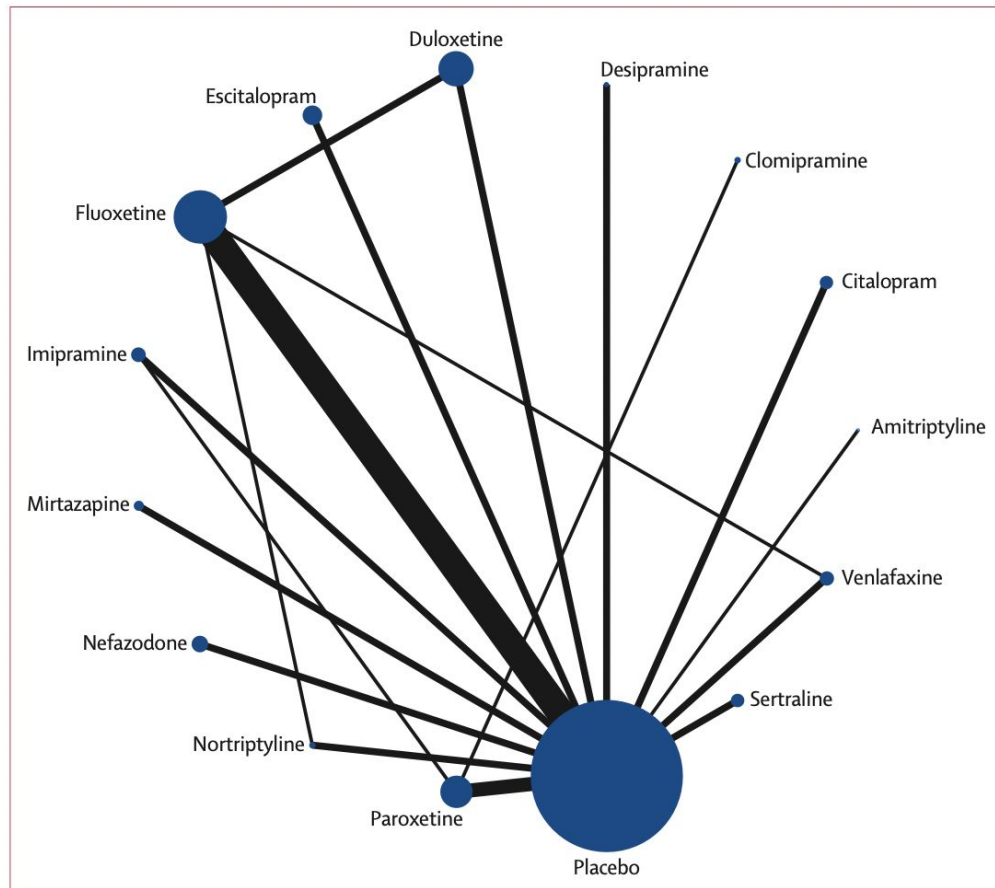
Efficacy and Safety of SSRIs, SNRIs, and Placebo in Common Psychiatric Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis in Children and Adolescents

Locher et al., 2017

Figure 1. Between-Group Analyses Stratified by Disorder



Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis



34 trials eligible,
5260 participants and 14 antidepressant.

Only **FLUOXETINE** was statistically significantly **more effective than placebo** (SMD-0.51, 95% credible interval [CrI] -0.99 to -0.03).

In terms of tolerability, fluoxetine was also better than duloxetine (odds ratio [OR] 0.31, 95% CrI 0.13 to 0.95) and imipramine (0.23, 0.04 to 0.78).

Fluoxetine is probably the best option to consider when a pharmacological treatment is indicated.

Titolazione e posologia SSRI

Pediatric				Adult			
Starting dose (mg/d)	Typical dose range (mg/d)	FDA indications		Starting dose (mg/d)	Typical dose range (mg/d)	FDA indications	Half-life
Selective serotonin reuptake inhibitors							
Citalopram	10 to 20	20 to 40	—	20	40	MDD	20 hours
Escitalopram	5 to 10	10 to 40	MDD	10	20 to 40	MDD, GAD	27 to 32 hours
Fluoxetine	10 to 20	20 to 80	MDD, OCD	20	20 to 80	MDD, OCD, PD	4 to 6 days
Fluvoxamine	25 to 50	50 to 300	OCD	100 to 300	100 to 300	OCD	16 hours
Paroxetine	10 to 20	20 to 60	—	10 to 20	40 to 60	MDD, OCD, PTSD, GAD, SAD, PD	21 hours
Sertraline	25 to 50	100 to 200	OCD	50	150 to 250	MDD, OCD, PTSD, SAD, PD	26 hours

Eventi avversi comuni SSRI

Farmaco	Sedazione	Ipotensione posturale	Disturbi della conduzione cardiaca	Effetti anticolinergici	Nausea/vomito	Disfunzioni sessuali
SSRI e nuova generazione						
Citalopram	-	-	+	-	++	+++
Escitalopram	-	-	+	-	++	+++
Fluoxetina	-	-	-	-	++	+++
Fluvoxamina	+	-	-	-	++	+++
Paroxetina	+	-	-	+	++	+++
Sertralina	-	-	-	-	++	+++
Vilazodone	-	-	-?	-	++	++
Vortioxetina	-	+	-	-	++	+

Conclusioni e discussione

- **Migliorare i disegni delle sperimentazioni cliniche in pediatria** e andare oltre i RCT (studi di farmacoepidemiologia, self controlled designs, emulated trials..)
- **Incrementare la disponibilità di farmaci autorizzati** in età pediatrica
- **PIP ed Estrapolazione dei dati** dalle sperimentazioni che includono gli adolescenti
- Assicurare l'implementazione di meccanismi di **farmacovigilanza**
- Sviluppare **centri di eccellenza europei per la ricerca e la sperimentazione clinica in pediatria**
- Assicurare il **rispetto di elevati principi etici** conformemente a quanto già previsto dalla direttiva 2001/20/EU sulla Buona Pratica Clinica
- Mirare ad una **medicina di precisione**

Grazie per
l'attenzione!



sara.carucci@unica.it