



הנחיות חדשות לתרופות ותיקות: האסור והמותר



פרופ' מתי ברקוביץ
היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה
מרכז רפואי "אסף הרופא"

Benzathin Penicillin G



- ❖ Benzathine Penicillin G (BPG) is commonly used for treatment of syphilis, erysipelas and group A streptococcal disease.
- ❖ Secondary prevention of rheumatic fever.
- ❖ Deep intramuscular (IM) injection.
- ❖ Prolonged duration of action compared to other parenteral penicillins.

Benzanthin Penicillin G



- ❖ February 2015 - the Israeli Ministry of Health's Pharmacovigilance Department received 3 reports of deaths temporally associated with an IM administration of BPG.
- ❖ Subsequent investigations revealed 1 additional death and 2 additional cases of severe, near-fatal, adverse reactions to BPG.

Benzanthin Penicillin G Cases from Switzerland



- ❖ A 10-year-old child with severe mitral insufficiency and chronic endocarditis due to rheumatic fever in the past received IM injections of 1.2 MU BPG every 3 weeks.
- ❖ In June 2006, he received a routine dose under light anesthesia with nitrous oxide.
- ❖ A few minutes after the injection he went into cardio-respiratory arrest, and in spite of immediate initiation of cardio-pulmonary resuscitation, no electrical activity was restored and the child died.

Benzanthin Penicillin G Cases from Switzerland



- ❖ A 12-year-old child with severe mitral insufficiency and atrial fibrillation due to rheumatic fever was treated with monthly injections of BPG.
- ❖ In August 2006, a few seconds after a scheduled injection in the gluteal area, the patient lost consciousness without any other accompanying signs or symptoms.
- ❖ Asystole was noted and cardiac activity was restored after 30 minutes of resuscitation.
- ❖ He was transferred to the hospital, but never regained consciousness and passed away 2 days later.

סקירת בטיחות השימוש בתכשירים המכילים **Benzathine benzylpenicillin**

- ❖ בשנת 2004 הופצה אזהרת FDA המזהירה מפני מתן תוך ורידי של תכשירים המכילים Benzathine benzylpenicillin עקב דיווחים של cardiorespiratory arrest ומוות פתאומי.
- ❖ מסיבה זו יש לתת תכשירים אלו במתן תוך שרירי בלבד, ולהקפיד על הזרקה בטכניקה נכונה על מנת להימנע מהזרקה לתוך כלי דם.
- ❖ במאגר דיווחי תופעות לוואי של ארגון הבריאות העולמי ובספרות המקצועית קיימים דיווחים נוספים אודות מקרי מוות עקב דום לב או מוות (שאינו מתגובה אנפילקטית) לאחר מתן תוך שרירי של התכשיר.
- ❖ הדיווחים הינם ממדינות שונות וכוללים תכשירים מסחריים שונים (יצרנים שונים).

סקירת בטיחות השימוש בתכשירים המכילים **Benzathine benzylpenicillin**

- ❖ קיימים דיווחים על תגובות אנפילקטיות חמורות כולל דיווחי תמותה עקב שוק אנפילקטי ממתן תכשירים המכילים Benzathine benzylpenicillin.
- ❖ לאור זאת יודגש כי יש לשים לב לסימנים ותסמינים של רגישות יתר, ולהתחיל בטיפול מתאים מיד במידה והם מופיעים.
- ❖ יש לשקול היטב את התועלת אל מול הסיכונים הקיימים במתן תכשירים המכילים Benzathine_benzylpenicillin, לוודא השגחה מתאימה לאחר מתן תכשירים אלו, ולהקפיד על מתן התכשירים בנוכחות צוות רפואי מיומן וציוד מתאים לטיפול בתגובות רגישות יתר כולל עגלת החייאה.

עדכון הנחיות למתן לידוקאין תוך שרירי

❖ מתן לידוקאין במתן תוך שרירי כמאלחש מקומי למניעת כאב במקום ההזרקה לרב אינו מלווה בתופעות לוואי חמורות.

❖ תופעות לוואי, במידה ומופיעות, לרב נובעות מרמות לידוקאין גבוהות בפלסמה עקב הזרקה בטעות לכלי דם, מינון יתר, ספיגה מהירה מאזור בעל כלי דם רבים או עקב תגובת רגישות יתר.

❖ מטופלים בעלי רמות לידוקאין גבוהות בפלסמה או הפרעות הולכה לבבית עלולים לפתח תת לחץ דם, הפרעות קצב, ברדיקרדיה, AV block, ודום לב.

עדכון הנחיות למתן לידוקאין תוך שרירי

❖ אין להשתמש בתכשירים המכילים לידוקאין במטופלים הסובלים מאי ספיקת לב קשה, חסם עלייתי-חדרי מלא (Complete AV Block) ללא קוצב או היפו-וולמיה.

❖ יש להיזהר במתן תכשירים המכילים לידוקאין במטופלים בעלי מחלות רקע של אי ספיקת לב, הפרעות קצב (במיוחד הפרעות הולכה הקשורות ל- Sinus node) ובמטופלים המקבלים חוסמי ביטא או תכשירים אחרים העלולים לגרום ברדיקרדיה.

עדכון הנחיות למתן לידוקאין תוך שרירי

- ❖ יש להשתמש במינון היעיל הנמוך ביותר וכן לבדוק תגובות בין תרופתיות בין לידוקאין לתרופות הנוספות שהמטופל מקבל.
- ❖ תגובות בין תרופתיות כוללות תגובות עם תכשירים המעלים את רמות לידוקאין בדם ומגבירים השפעתו (כגון: Cimetidine, Propranolol, Dronedarone, Amiodarone, תרופות אנטי-רטרוויראליות) ותגובות עם תרופות העלולות לגרום לברדיקרדיה (כגון חוסמי ביטא).

Case Report



- ❖ A full-term healthy male infant, delivered vaginally, showed intermittent periods of difficulty in breastfeeding and lethargy starting on day 7
- ❖ During a well-baby pediatric visit on day 11, the pediatrician noted that the baby had regained his birth weight

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

Case Report



- ❖ On day 12 the baby had grey skin and his milk intake had fallen
- ❖ The baby was found dead on day 13
- ❖ PM analysis showed no anatomical anomalies

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

Case Report



- ❖ The mother had been prescribed a combination preparation of codeine 30 mg and paracetamol 500 mg after birth for episiotomy pain (for 2 weeks)

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

מטבוליזם של תרופות

מערכת הציטוכרום- **CYP2D6**

קיימות 4 קבוצות עיקריות:

- ❖ **Ultrarapid metabolizers (UM)** – מפרקים את התרופה במהירות רבה
- ❖ **Extensive metabolizers (EM)** – אופייניים לכלל האוכלוסייה הרגילה
- ❖ **Intermediate metabolizers (IM)** – עם פעילות מטבולית פחותה
- ❖ **Poor metabolizers (PM)** – עם פעילות מטבולית נמוכה מאד עד כדי חוסר פעילות מטבולית.

Case Report



- ❖ Codeine – metabolized by CYP2D6
- ❖ The mother – UM (somnolence, constipation)
- ❖ The neonate, the father and the grandfather – EM
- ❖ The maternal grandmother – UM

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

Case Report

- ❖ In the milk – day 10 – morphine concentration was 87 ng/ml
- ❖ The typical range of milk concentrations after repeated maternal codeine is 1.9-20.5 ng/ml at doses of 60 mg every 6 hours

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

Case Report



- ❖ Blood concentration of morphine (the active metabolite of codeine) was 70 ng/ml
- ❖ Neonates breastfed by mothers receiving codeine typically have morphine serum concentrations of 0-2.2 ng/ml

Koren G et al, Lancet 2006;368:704

שימוש בקודאין לכאב בילדים

- בתאריך 10.6.13 פנייה למשרד הבריאות-
למחלקת הרישום

- "סיכון בשימוש בקודאין לאחר
אדנוטונסילקטומי": מתוך NEJM 6/6/2013

- התרופה קודאין אושרה לשימוש בשנת 1950
לכאב קל / בינוני.

שימוש בקודאין בילדים

- תכשירים הרשומים במדינת ישראל ומכילים קודאין, ביניהם: קודיביס, היסטפד קומפאונד
- פעילות התרופה תלויה בפרוק הקודאין למורפין ע"י האנזים CYP2D6.
- מורפין הופך למורפין 6 גלוקורוניד ע"י UDP גלוקורוניל טרנספראז.
- מטבוליט זה הינו פעיל וגורם לאנלגזיה.

מטבוליזם של קודאין

- פעילות תקינה של CYP2D6 קיימת ב 75-92% מהאוכלוסייה.
- 5-10% PM - פעילות מועטה של האנזים עם חסר יעילות קלינית.
- UM - פעילות מוגברת, יתר היפוך למורפין וסכנת מינון יתר: תלוי בקבוצה האתנית: 1% בסינים, יפנים, מעל 15% במזרח התיכון וצפון אפריקה, אחוזים גבוהים באתיופים-עד 29% !

More Codeine Fatalities After Tonsillectomy in North American Children. Kelly et al; Pediatrics 2012;129:e1343-e1347

- ❖ ב-2012 פורסמה סדרת מקרים ב-Pediatrics הכוללת 2 מקרי מוות ומקרה אחד של דיכוי נשימתי בילדים בגילאי 3-5 שטופלו בקודאין במינון מקובל לאחר ניתוח להסרת שקדים בשל דום נשימתי בשינה.
- ❖ ההתוויה לניתוח - דום נשימה חסימתי (OSA).
- ❖ מקרי המוות התרחשו בילדים שנחשדו כ- CYP2D6 Ultra-rapid metabolizers.
- ❖ הרעלת מורפין התפתחה כעבור יום עד יומיים מתחילת הטיפול בקודאין.

Racoosin JA et al. New evidence about an old drug- Risk with codeine after adenotonsillectomy. N Engl J Med 2013

- ה - FDA סקר את הספרות בנושא דיווחי תופעות לוואי משנת 1969 ועד 2012 .
- גילם נע בין 21 חודש ל- 9 שנים.
- סקירה זו גילתה 10 מקרי מוות נוספים ועוד 3 מקרי דיכוי נשימה מסכן חיים במטופלים בקודאין.
- כולם קיבלו מינונים מקובלים של קודאין.
- 8 חולים היו לאחר אדנוטונסילקטומיה, 3 עם דלקת בדרכי הנשימה העליונים.
- בקרב 7 ילדים שפרטיהם פורסמו בספרות, 3 זוהו מבחינה אנזימטית כ - UM, 3 זוהו כ - EM, אחד כנראה - UM.

Racoosin JA et al. New evidence about an old drug- Risk with codeine after adenotonsillectomy. N Engl J Med 2013

- 2 מקרים נוספים (בן 3 ובן 12 שנים שמתו לאחר אדנוטונסילקטומי בשל OSA ונמצאו כ - UM) דווחו ע"י וועדה של רופאי אא"ג בסמיכות לפרסום ממצאי ה - FDA.
- ע"פ הנתונים הקיימים הסיכון גבוה במיוחד בילדים שעוברים כריתת שקדים ו/או אדנואידיים.
- חלק ניכר מהילדים הללו סובלים מהפרעת נשימה בזמן שינה (Obstructive sleep apnea, OSA) והם רגישים יותר לאופיואידיים.

"צוות רפואי נכבד" – שימוש בקודאין לכאב בילדים

- תרופות המכילות קודאין ישמשו רק לטיפול בכאב חריף בעוצמה בינונית בקרב ילדים מעל גיל 12 שנים ורק באם לא ניתן לטפל בכאב באמצעות משככי כאבים כגון PARACETAMOL או IBUPROFEN, וזאת לאור העובדה כי שימוש בקודאין עשוי להגביר את הסיכון לדיכוי נשימתו.

צוות רפואי נכבד – שימוש בקודאין לכאב בילדים

- אין לתת קודאין לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 שנים לאחר ניתוח להסרת שקדים או אדנואידיים עקב דום נשימה חסימתי בשינה
- התרופה לא מומלצת לילדים הסובלים מבעיות נשימה
- לא לתת לנשים מניקות

Codeine should not be prescribed for breastfeeding mothers or children under the age of 12



Lazaryan Moran¹, Shasha-Zigelman Chen¹, Dagan Zachi²,
Berkovitch Matitiah²

Acta Paediatrica - 2015 Jun;104(6):550-6

הגבלת השימוש בתכשירי **Domperidone (Motilium)** עקב תופעות לוואי קרדיאליות חמורות

❖ המידע על הסיכון לתופעות לוואי קרדיאליות במהלך הטיפול ב-Domperidone ידוע ומעודכן בעלוני התכשירים בארץ ובעולם.

❖ למרות זאת, עדיין התקבלו דיווחי תופעות לוואי קרדיאליות ברשות התרופות האירופאית (EMA).

❖ פורסמו באירופה מגבלות נוספות לתכשירי Domperidone על מנת לצמצם את הסיכון לתופעות לוואי אלו.

הגבלת השימוש בתכשירי Domperidone (Motilium)
עקב תופעות לוואי קרדיאליות חמורות



צעדים להפחתת הסיכון להארכת מקטע QT
והפרעות קצב מסכנות חיים

הגבלת משך טיפול : מומלץ שמשך הטיפול לא
יעלה על 7 ימים.

הגבלת השימוש בתכשירי **(Motilium) Domperidone** עקב תופעות לוואי קרדיאליות חמורות

צעדים להפחתת הסיכון להארכת מקטע QT והפרעות קצב מסכנות חיים

הגבלת מינון: יש להשתמש במינון היעיל הנמוך ביותר של Domperidone.

❖ המינון במתן פומי הוגבל ל-10 מ"ג עד 3 פעמים ביום (מינון מקסימלי ליום – 30 מ"ג) במבוגרים ובילדים מעל 35 ק"ג.

❖ התכשיר Motilium הרשום בישראל אינו מיועד לילדים שמשקלם נמוך מ-35 ק"ג.

הגבלת השימוש בתכשירי **(Motilium) Domperidone** עקב תופעות לוואי קרדיאליות חמורות

התוויות נגד: במטופלים הסובלים מהפרעות הולכה בייחוד הארכת מקטע QT או לחולים בסיכון להפרעות אלה, במטופלים עם הפרעות אלקטרוליטריות (בייחוד היפוקלמיה, היפומגנזמיה), מטופלים הנוטלים תרופות מאריכות QT או מעכבי CYP3A4 פוטנטיים, מטופלים עם ברדיקרדיה ומטופלים בעלי רקע קרדיאלי משמעותי.

הגבלת השימוש בתכשירי **Domperidone (Motilium)** עקב תופעות לוואי קרדיאליות חמורות

אזהרות: יש לשים לב למצבי מחלה או תרופות המגבירות סיכון להתפתחות הפרעות אלקטרוליטריות (כגון הקאות, שלשולים, נטילת משתנים וכדומה).

תגובות בין תרופתיות : אין לשלב טיפול זה עם תרופות אחרות העלולות להוביל להפרעות קצב (בעיקר תרופות מאריכות מקטע QT) או תרופות שמעלות רמות Domperidone כמו מעכבי CYP3A4. יש לשים לב לנטילת תרופות המגבירות סיכון להתפתחות הפרעות אלקטרוליטריות או תרופות העלולות לגרום לברדיקרדיה.

אזהרת בטיחות לתכשירים המכילים **Metoclopramide (Pramin®)**

הגבלות חדשות להפחתת סיכון לתופעות לוואי

תופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות

- ❖ קיים סיכון לתופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות.
- ❖ עד דצמבר 2011 התקבלו אצל יצרני התכשירים באירופה 1749 דיווחים על תופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות.
- ❖ שיעור הדיווחים המחושב גבוה פי 6 בילדים מאשר במבוגרים.
- ❖ תופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות דווחו יותר לאחר מספר מנות, אך לרב בתחילת הטיפול.
- ❖ מתן תוך ורידי מהיר של התכשיר נקשר לשכיחות גבוהה של תופעות לוואי
- ❖ קשישים נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח תופעת לוואי של Tardive dyskinesia בלתי הפיכה, לאחר שימוש ממושך.

אזהרת בטיחות לתכשירים המכילים **Metoclopramide (Pramin®)**

הגבלות חדשות להפחתת סיכון לתופעות לוואי

תופעות לוואי לבביות נדירות מאוד; בעיקר במתן תוך ורידי

❖ קיימים דיווחים נדירים מאוד על תופעות לוואי לבביות חמורות במהלך הטיפול ב-Metoclopramide, הכוללים תת לחץ דם, סינקופה, ברדיקרדיה, הארכת QT, AV block ודום לב, בעיקר במתן תוך ורידי.

❖ יש להיזהר במתן באוכלוסיות בסיכון גבוה כגון: קשישים, מטופלים עם הפרעות בקצב הלב, הפרעות אלקטרוליטריות לא מתוקנות, ברדיקרדיה ומטופלים הנוטלים תרופות אחרות הידועות כמאריכות QT.

צעדים להפחתת תופעות לוואי במתן Metoclopramide

- ❖ טיפול יינתן לזמן הקצר ביותר האפשרי. שימוש מעל 5 ימים אינו מומלץ מלבד במקרים בהם התועלת עולה על הסיכון, בהתאם לשיקול דעתו של הרופא המטפל.
- ❖ טיפול ב-Diabetic gastroparesis יינתן ל-3 חודשים, הארכת הטיפול בהתאם לשיקול דעתו של הרופא המטפל.
- ❖ במבוגרים ובילדים המינון המקסימלי ליממה (24 שעות) הינו 0.5 מ"ג לק"ג משקל גוף.
- ❖ במבוגרים המינון המומלץ הינו 10 מ"ג למנה אחת עד שלוש פעמים ביום (כל צורות המתן).
- ❖ מתן תוך ורידי מהיר של התכשיר נקשר לעליה בשכיחות תופעות לוואי. יש לתת את התכשיר במתן תוך ורידי איטי. במידה והתכשיר ניתן במנת דחף (בולוס), יש לתת את מנת הבולוס לפחות במשך 3 דקות.
- ❖ שיווק פתילות Pramin 20mg למבוגרים יופסק בהתאם לנעשה באירופה (שיווק פתילות Pramin 5mg יימשך)

דגשים נוספים להפחתת תופעות לוואי ומניעת טעויות מינון במתן התרופה לילדים

- ✂ **אין לתת תכשירי Metoclopramide לטיפול בילדים מתחת לגיל שנה** (הערה: בילדים מתחת לגיל שנה כאשר התועלת עולה על הסיכון ממתן התכשיר ניתן לתת במסגרת בית חולים לאחר אישור טופס 29 ג' מוסדי).
- ✂ בילדים מעל גיל שנה הטיפול בתכשיר יינתן בהתאם למגבלות המינון והמתן ולא כקו ראשון.
- ✂ בילדים המינון המומלץ הינו 0.1-0.15 מ"ג לק"ג משקל גוף למנה אחת עד שלוש פעמים ביום ולא יעלה על 0.5 מ"ג לק"ג משקל גוף ליממה (24 שעות)
- ✂ פתילות ילדים מכילות Metoclopramide 5 מ"ג ומיועדות לטיפול בילדים השוקלים מעל 30 ק"ג.

אזהרת בטיחות- תכשירים למריחה בחלל הפה לטיפול בכאבי בקיעת שיניים בתינוקות וילדים – סיכון לתופעות לוואי חמורות

- ❖ לאחרונה פורסמה אזהרת FDA בנוגע לאיסור השימוש בתמיסות המכילות לידוקאין 2% בתינוקות וילדים להקלה על כאבי בקיעת שיניים.
- ❖ חשש עיקרי: תופעות לוואי חמורות עקב מינון יתר – פרכוסים, פגיעה מוחית ובעיות קרדיאליות, מתהמוגלובינמיה (methemoglobinemia), ומקרי מוות.
- ❖ אזהרה זו מבוססת, בין השאר, על סקירה וניתוח של 22 דיווחים ל-FDA על תופעות לוואי חמורות הכוללות מוות בתינוקות ובילדים צעירים בגילאי 5 חודשים עד 3.5 שנים בעקבות טיפול בלידוקאין 2%, תמיסה צמיגה לטיפול בכאבים בחלל הפה (כולל כאבי בקיעת שיניים וסטומטיטיס).

תכשירים למריחה בחלל הפה המכילים לידוקאין

❖ מרבית תופעות הלוואי החמורות אשר דווחו ל-FDA התרחשו עקב מינון יתר שנבע ממריחת כמות גדולה מדי או בליעה בטעות של תמיסה צמיגה של לידוקאין בתינוקות ופעוטות.

❖ בישראל רשומים שני תכשירים המכילים לידוקאין והמיועדים לשימוש בחלל הפה **ESRACAIN GEL** ו- **ORACORT E-NON-STERILE**.

❖ תכשירים אלו אינם מיועדים לתינוקות ופעוטות מתחת לגיל שנתיים ויש להקפיד לא לבצע בהם שימוש להקלה על כאבי בקיעת שיניים.

תכשירים למריחה בחלל הפה המכילים בנזוקאין

חשש עיקרי: מתהמוגלובינמיה (methemoglobinemia)

❖ אזהרה בנושא הופצה על ידי ה-FDA ביולי 2011 לאחר ניתוח של 21 מקרים של מתהמוגלובינמיה הקשורים לשימוש בתכשירי בנזוקאין הנמכרים ללא מרשם. 10 מהמקרים הוגדרו כמסכני חיים.

❖ תופעת לוואי זו דווחה בעיקר בתינוקות בגילאי שנתיים ומטה שטופלו בתכשירים המכילים ג'ל בנזוקאין להקלה על כאבי בקיעת שיניים.

❖ תופעות הלוואי התרחשו הן בשימוש בהתאם להוראות היצרן והן לאחר שימוש שלא בהתאם להנחיות, בנטילה בשוגג או במינון גבוה מהמומלץ. שני מקרים התרחשו לאחר שימוש חד פעמי.

תכשירים למריחה בחלל הפה המכילים בנזוקאין

- ❖ מתהמוגלובינמיה יכולה להופיע תוך דקות עד שעות לאחר השימוש בתכשיר החל מהטיפול הראשון וכן לאחר מתן חוזר.
- ❖ בישראל היו רשומים תכשירי בנזוקאין להקלה על כאבי בקיעת שיניים כגון **ANADENT** ו-**BABY GEL NIGHT/DAY**, לעת עתה לא חודש רישום תכשירים אלה.
- ❖ כיום רשומים מספר תכשירים נוספים המכילים בנזוקאין והמיועדים לשימוש בחלל הפה כגון: **KANKA** אך תכשירים אלו אינם מיועדים לתינוקות ופעוטות מתחת לגיל שנתיים ויש להקפיד לא לבצע בהם שימוש להקלה על כאבי בקיעת שיניים.

תכשירים למריחה בחלל הפה המכילים כולין סליצילאט BABY GUM-ו TEEJEL GEL

חשש עיקרי: תסמונת ריי והרעלת סליצילאטים (כתוצאה ממינון יתר)

- ❖ בשנת 2008 פורסם מקרה ב-BMJ המתאר תינוק בן 20 חודשים אשר אושפז עם הקאות חמורות, עייפות קיצונית ופוטופוביה.
- ❖ התינוק סבל ממחלה ויראלית שבוע קודם לכן ולא קיבל אף טיפול פרט לטיפול מקומי להקלה על כאבי בקיעת שיניים עם כולין סליצילאט (שפורפרת שלמה ביום).
- ❖ נמצא ריכוז גבוה של סליצילאט בדם ועליה ברמות טרנסאמינזות (פי 10).
- ❖ לאחר הפסקת מתן התכשיר נעלמו התסמינים. מחברי המאמר מעלים את האפשרות של תסמונת ריי.

תכשירים למריחה בחלל הפה המכילים כולין סליצילאט

❖ בישראל רשומים שני תכשירים המכילים כולין סליצילאט:
BABY GUM-ו-**TEEJEL GEL**. תכשירים אלו מיועדים
לשימוש מגיל 4 חודשים להקלה על כאבי בקיעת שיניים.

❖ אין להשתמש בתכשירים אלו בילדים ובמתבגרים עד גיל
20 החולים במחלות המלוות בחום כדוגמת שפעת או
אבעבועות רוח (מחשש לתסמונת ריי).

Fluoroquinolones in Pediatric Patients: No More "Off-Label Use"



- ❖ Young animals
- ❖ Musculoskeletal adverse effects
- ❖ Arthralgia
- ❖ Arthritis

Fluoroquinolones in Pediatric Patients: No More "Off-Label Use"



- ❖ During the period 1968 to Feb 2015, the Israeli MOH did not receive spontaneous reports regarding FQs in children.
- ❖ The VigiLyze program identified 192 ADR reports in children related to FQs: arthralgia, arthropathy, myalgia, and tendon injury. Most ADRs were transient and reversible.

Fluoroquinolones in Pediatric Patients: No More "Off-Label Use"



- ❖ The literature search indicated that although musculoskeletal ADRs are not uncommon, they are mild, transient, and not necessarily due to FQs.
- ❖ Joint MRI, performed in some of the studies, did not reveal cartilage damage.

The Safety of the New Quinolones in Pregnancy.



- ❖ 38 women treated with quinolones
- ❖ 38 women treated with other antibacterial therapy
- ❖ Mostly UTI
- ❖ No increased risk of malformations

*M. Berkovitch et al. Obstetric and Gynecology
1994;84:535-8.*

Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure.

- Multi center study in Europe by ENTIS
- 549 women exposed to quinolone
- Malformation rate of 4.8%
- No specific pattern of congenital anomalies

***Schaefer C et al. Eur. J. Obstet&Gynecol
1996;69:83-89.***

Ciprofloxacin -Ciprodex



- ❖ Broad spectrum antibiotic for infections caused by ciprofloxacin sensitive pathogens: invasive infections of the external ear.
- ❖ Treatment of acute pulmonary exacerbation of cystic fibrosis associated with *P. Aeuruginosa* infections in pediatric patients aged 5 – 17 years.