

פברואר 2020

רופא/ה נכבד/ה

רוקח/ת נכבד/ה

חברת לילי מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים

Cymbalta 30 mg , Cymbalta 60 mg - עודכנו.

בהודעה זו מצוינים רק העדכונים המהותיים בלבד - טקסט עם קו תחתי ב **כחול** מציין טקסט שהוסף לעלון, טקסט עם קו חוצה-**אדום** מציין טקסט שהוסר מן העלון, שינויים המהווים החמרה מסומנים ב **כחול**. טקסט שעבר מקום מסומן **בירוק**

היות והתכשיר אינו מותווה לילדים בהתאם לדרישות משרד הבריאות הוסר מידע לגבי ילדים במספר פרקים בעלון לרופא ולצרכן

העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה  
טל': 09-9606234

בברכה,

רון שוורץ  
רוקח ממונה

**סימבאלתה 30 מ"ג**

**סימבאלתה 60 מ"ג**

כמוסות עמידות בחומציות הקיבה

Cymbalta 30 mg : each capsule contains: Duloxetine 30 mg (as hydrochloride).

Cymbalta 60 mg : each capsule contains: Duloxetine 60 mg (as hydrochloride).

**ההתוויה המאושרת לתכשיר:**

#### INDICATIONS AND USAGE

-Cymbalta is indicated for the treatment of major depressive episodes

- Cymbalta is indicated for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy.
- Cymbalta is indicated for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD).
- Cymbalta is indicated for the management of fibromyalgia.
- Cymbalta is indicated for the management of chronic musculoskeletal pain when other therapies have failed or are contra-indicated.

This has been established in studies in patients with chronic low back pain (CLBP) and chronic pain due to Osteoarthritis.

## העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם

### WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 25-24; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older [see Warnings and Precautions (5.1)]. In patients of all ages who are started on antidepressant therapy monitor closely for worsening, and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber. [see Warnings and Precautions (5.1)] Cymbalta is not approved for use in pediatric patients [see Use in Specific Populations (8.4)].

## 4 CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 11.

### 5.5 Abnormal **Increased Risk of Bleeding**

Drugs that interfere with serotonin reuptake inhibition, including CYMBALTA, may increase the risk of bleeding events. ~~Concomitant use of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, warfarin and other anti-coagulants may add to this risk~~ Case reports and epidemiological studies (case-control and cohort design) have demonstrated an association between use of drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of gastrointestinal bleeding. A post-marketing study showed a higher incidence of postpartum hemorrhage in mothers taking duloxetine Other bleeding events related to SSRI and SNRI use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to life-threatening hemorrhages. Concomitant use of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), warfarin, and other anti-coagulants may add to this risk

Inform Patients ~~should be cautioned~~ about the risk of bleeding associated with the concomitant use of CYMBALTA and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation [see Drug Interactions (7.4)].

## 8.0 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy



Pregnancy Category

Risk Summary

~~There are no adequate and well-controlled studies of CYMBALTA administration in pregnant women.~~ Data from a postmarketing retrospective cohort study indicate that use of duloxetine in the month before delivery may be associated with an increased risk of postpartum hemorrhage. Data from published literature and from a postmarketing retrospective cohort study have not identified a clear drug-associated risk of major birth defects or other adverse developmental outcomes (see Data). There are risks associated with untreated depression and fibromyalgia in pregnancy, and with exposure to SNRIs and SSRIs, including CYMBALTA, during pregnancy (see Clinical Considerations).

In animal studies rats and rabbits treated with duloxetine during the period of organogenesis, fetal weights were decreased but there was no evidence of ~~teratogenicity in pregnant rats and rabbits~~ developmental effects at oral doses administered during the period of organogenesis up to 43 and 76 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 120 mg/day, given to adolescents on a mg/m<sup>2</sup> basis, respectively. When duloxetine was administered orally to pregnant rats throughout gestation and lactation, pup weights at birth and pup survival to 1 day postpartum were decreased at a dose 2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m<sup>2</sup> basis. At this dose, pup behaviors consistent with increased reactivity, such as increased startle response to noise and decreased habituation of locomotor activity were observed. Post-weaning growth was not adversely affected. ~~CYMBALTA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.~~ The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum. Pregnant women with fibromyalgia are at increased risk for adverse maternal and infant outcomes including preterm premature rupture of membranes, preterm birth, small for gestational age, intrauterine growth restriction, placental disruption, and venous thrombosis. It is not known if these adverse maternal and fetal outcomes are a direct result of fibromyalgia or other comorbid factors.

Maternal Adverse Reactions

Use of duloxetine in the month before delivery may be associated with an increased risk of postpartum hemorrhage [see Warnings and Precautions (5.5)].

Fetal/Neonatal Adverse Reaction

Neonates exposed ~~during pregnancy to serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors~~ to CYMBALTA and other (SNRIs) or ~~selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs)~~ late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support and tube feeding. Such complications which can arise immediately upon delivery.

These features findings are consistent with either a direct toxic effect of the SNRIs or SSRIs, or possibly, a drug discontinuation syndrome. ....with

Serotonin syndrome [see warnings and precautions (5.4)]



Data

Human Data

Data from a postmarketing retrospective claims-based cohort study found an increased risk for postpartum hemorrhage among 955 pregnant women exposed to duloxetine in the last month of pregnancy compared to 4,128,460 unexposed pregnant women (adjusted relative risk: 1.53; 95% CI: 1.08-2.18). The same study did not find a clinically meaningful increase in the risk for major birth defects in the comparison of 2532 women exposed to duloxetine in the first trimester of pregnancy to 1,284,827 unexposed women after adjusting for several confounders. Methodologic limitations include possible residual confounding, misclassification of exposure and outcomes, lack of direct measures of disease severity, and lack of information about alcohol use, nutrition, and over-the-counter medication exposures.

Animal Data

In animal reproduction studies, duloxetine has been shown to have adverse effects on embryo/fetal and postnatal development.

When duloxetine was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis, there was no evidence of malformations or developmental variations ~~teratogenicity~~ at doses up to 45 mg/kg/day (43 and 6 times, respectively, the ~~maximum recommended human dose (MRHD)~~ of 120 mg/day given to adolescents on a mg/m<sup>2</sup> basis), ~~in rat: 7 times the MHRD in rabbit~~. However, fetal weights were decreased at this dose, with a no-effect dose of 10 mg/kg/day (approximately equal to the MRHD in rats; and 2 times the MRHD in rabbits).

When duloxetine was administered orally to pregnant rats throughout gestation and lactation, the survival of pups to 1 day postpartum and pup body weights at birth and during the lactation period were decreased at a dose of 30 mg/kg/day (2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m<sup>2</sup> basis); the no-effect dose was 10 mg/kg/day .....by maternal duloxetine treatment.

**8.2 Nursing Mothers-Lactation**

Risk Summary

Data from published literature report the presence of duloxetine ~~CYMBALTA is present~~ in human milk (see Data). ~~In a published study, lactating women who were weaning their infants were given CYMBALTA. At steady state, the concentration of CYMBALTA in breast milk was approximately 25% that of maternal plasma. The estimated daily infant dose was approximately 0.14% of the maternal dose. There are reports of sedation, poor feeding, and poor weight gain in infants exposed to duloxetine through breast milk (see Clinical Considerations).~~ There are no data on the effect of duloxetine on milk production.

The developmental and health benefits of ~~human milk~~ breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CYMBALTA and any potential adverse effects on the ~~milk~~ breastfed child from CYMBALTA the drug or from the underlying maternal condition. ~~Exercise caution when CYMBALTA is administered to a nursing woman.~~

Clinical Considerations

Infants exposed to CYMBALTA should be monitored for sedation, poor feeding and poor weight gain.

**10 OVERDOSAGE**

**10.1 Signs and Symptoms**

..... The physician should consider contacting a poison control center for additional information on the treatment of any overdose.

**העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם:**

תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מעלות את הסיכון להתנהגות ומחשבות אובדניות בילדים, מתבגרים ומבוגרים צעירים עד גיל ~~25~~ 24.  
.....

. לפני השימוש בתרופה:

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול בסימבאלתה ספר  
לרופא אם :

אם יש לך היסטוריה של שימוש  
לרעה בתרופות

**מחשבות על התאבדות והחמרת הדיכאון או הפרעת החרדה שלך**

דיכאון והפרעות פסיכיאטריות חמורות נוספות ידועים כגורמי הסיכון הגבוהים ביותר לאובדנות. למרות זאת, בחלק מהילדים, המתבגרים והבוגרים הצעירים אשר לקחו תרופות נגד דיכאון, נצפתה עליה במחשבות ובמעשים אובדניים, בעיקר בתחילת הטיפול או כשהמינון משתנה. אם אתה מדוכא ו/או סובל מהפרעות חרדה, .....

ייתכן שתהיה לך נטייה רבה יותר לחשוב מחשבות כאלה אם:

- היו לך בעבר מחשבות על התאבדות או על גרימת נזק לעצמך
- אתה מבוגר צעיר. מידע שנאסף בניסויים קליניים הראה סיכון מוגבר להתנהגות אובדנית אצל מבוגרים בני פחות מ-25 שנים הסובלים ממצבים פסיכיאטריים ואשר טופלו בתרופות נוגדות דיכאון.

• אתה סובל (או יש לך היסטוריה משפחתית) מהפרעה דו-קוטבית (מאניה-דפרסיה)  
שים לב לכל שינוי במצב הרוח, בהתנהגות, במעשים, במחשבות או ברגשות, ובמיוחד לשינויים פתאומיים.

**התסמינים הבאים** דווחו במבוגרים, ילדים ומתבגרים שטופלו בתרופות נגד דיכאון: חרדה, חוסר שקט, התקפי פניקה, חוסר שינה, עצבנות, עוינות, אגרסיביות, אימפולסיביות, **אקאטיזיה (חוסר מנוחה פסיכו-מוטורית)**, **היפו-מאניה, מאניה**. הקשר בין הופעת **סימפטומים תסמינים** אלה להחמרת הדיכאון ו/או הופעת דחפים אובדניים לא הוכח, אולם נראה כי הם מהווים סימנים ראשוניים להתנהגות אובדנית

ייתכן שיועיל שתיידע קרוב משפחה או חבר קרוב שאתה סובל מדיכאון או שיש לך הפרעת חרדה, ותבקש מהם לקרוא את העלון הזה. אתה יכול לבקש מהם לומר לך אם לדעתם הדיכאון או החרדה שלך מחמירים, או אם הם מודאגים משינויים בהתנהגות שלך. כמו כן, הקפד להגיע לכל הפגישות עם הרופא המטפל

תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- **סימבאלתה** משפיעה על ריכוז תרופות אחרות בדם:

- תרופות לטיפול בהפרעות קצב פלקאיניד (flecainide), פרופנון (propafenone) תיורידזין (thioridazine), [השילוב עלול לגרום לבעיות קשות ב קצב הלב או מוות פתאומי](#)

#### היריון והנקה

התייעצי עם הרופא או עם הרוקח שלך לפני שאת נוטלת תרופה כלשהי.

- הודיעי מיד לרופא שלך אם את בהריון, הרית או מנסה חושבת שאת להיכנס לה – בהיריון או מתכננת הריון בזמן שאת נוטלת סימבאלתה. סימבאלתה עלול לפגוע בעובר שלך. עלייך להשתמש בסימבאלתה אך ורק לאחר שדנת עם הרופא בתועלות האפשריות ובנוזקים שעלולים להיגרם לעובר שלך.

- ידעי את הרופא שלך אם את מיניקה או מתכננת להניק. סימבאלתה עוברת לחלב אם ועלולה להזיק לתינוק. שימוש בסימבאלתה בתקופת ההנקה אינו מומלץ. התייעצי עם הרופא שלך לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך בזמן נטילת סימבאלתה

#### נהיגה ושימוש במכונות

השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערונותך, לגרום לעייפות לישנוניות או להשפיע על יכולתך להחליט החלטות, לחשוב בבהירות או להגיב במהירות. ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות. אל תנהג ואל תשתמש במכשירים או במכונות לפני שאתה יודע כיצד סימבאלתה משפיעה עליך

#### כיצד תשתמש בתרופה?

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה: אם הרופא חושב שאינך זקוק עוד לסימבאלתה, הוא יורה לך להקטין את המינון שאתה נוטל בהדרגה לפני הפסקת הטיפול לחלוטין. אין להפסיק ליטול תרופה זו בצורה פתאומית בלי להיוועץ ברופא. כאשר אתה מפסיק את נטילת התרופה מהר מדי או עובר מתרופה נוגדת דיכאון מהר מדי ייתכן דש תחוש בסימפטומים בתסמינים החמורים הבאים: סחרחורת, כאב ראש, בחילה, שלשול, תחושת נימול (עקצוצים ודקירות), אי-שקט ועצבנות, הקאות, חוסר נודי שינה, חרדה, בלבול, תחושת חוסר יציבות רגשית, תופעה של היפו-מאניה, טנטון (שמיעת צלצול באוזן בעת שאין שום צליל חיצוני), עוויתות, הזעת יתר ועייפות תשישות.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בסימבאלתה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ש לא תסבול מאף אחת מהן

ייש להפסיק את הטיפול ולפנות מיד לרופא אם מתפתחות התגובות הבאות:

- סימנים לפגיעה בכבד: גירוד, שתן כהה, כאב בחלק עליון ימני של הבטן, הצהבה של העור או של הלבן בעיניים (צהבת), עלייה חדה באנזימי כבד. בחולים שפיתחו צהבת או כל תסמין אחר המצביע על אי תפקוד כבדי - יש להפסיק את הטיפול בסימבאלתה.
- תגובה אלרגית חמורה שגורמת לשלפוחיות, פריחה עם קילוף העור, פצעים בפה, סרפדת או סימנים אחרים לרגישות יתר – יש להפסיק את הטיפול בסימבאלתה מיד עם הופעת תסמינים אלו, מחשש לסינדרום סטיבן ג'ונסון (Stevens Johnsons Syndrome)

יש לפנות לרופא מיד אם הינך חש באחת מהתופעות הבאות: **במיוחד אם הן חדשות, מחמירות או שהן מדאיגות אותך**

- ניסיונות התאבדות
- דחפים מסוכנים
- תוקפנות, כעס, אלימות
- מחשבות על התאבדות או מוות
- הופעת דיכאון או החמרה של דיכאון
- הופעת חרדה או החמרה של חרדה
- התקפות פאניקה
- תחושה חזקה של תסיסה, חוסר שקט
- הופעת עצבנות או החמרה של עצבנות
- בעיות שינה
- עלייה קיצונית בפעילות או בדיבור (מאניה)
- שינויים אחרים בהתנהגות או במצב הרוח
- תסמונת סרוטונין: **מצב שעלול להיות מסכן חיים. התסמינים עלולים לכלול:** תגובה שיכולה לגרום לתחושה של שינויים במצב הנפשי (כגון עצבנות, הזיות, תרדמת), חוסר יציבות אוטונומית (דופק מהיר, לחץ דם בלתי יציב, סחרחורת, הזעת יתר, הסמקה, עליה בחום הגוף), בעיות נזירומסקולריות (רעד, נוקשות, עוויתות בשרירים, רפלקסים מוגברים, חוסר קואורדינציה), התקפים **עוויתות** ו/או סימפטומים במערכת העיכול (כגון בחילה, הקאה, שלשול)
- דימום חריג: תרופות מסוג SSRI ו-SNRI, כולל **סימבאלתה**, יכולים להגביר את הסיכוי לדימומים כגון שטפי דם תת עוריים (שייתכן ויופיעו גם כנקודות אדומות על העור), דם מהאף ועד דימומים מסכני חיים. **בעיקר אם אתה נוטל גם תכשיר מדלל לדם כגון וורפרין, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות (NSAIDs) או אספירין. ייתכן גם דימום לאחר לידה בשכיחות גבוהה יותר.**
- רמות נמוכות של נתרן בדם (בעיקר אצל קשישים **או מטופלים הנוטלים תרופות משתנות**): התסמינים יכולים לכלול תחושת כאב ראש, קשיי ריכוז, בעיות זיכרון, בלבול, חולשה, חוסר יציבות שעלולה להוביל לנפילות. תסמינים חמורים יותר הם הזיות, איבוד הכרה, פרכוסים, תרדמת, דום נשימה ומוות.
- תת לחץ דם במעבר מתנוחת שכיבה לעמידה, **הגורמת לסחרחורת**, נפילות או התעלפות, **בעיקר בתחילת הטיפול או לאחר העלאת המינון** יש לנטר לחץ דם לפני תחילת הטיפול ובמהלכו. הנפילות עשויות להיות קשורות לתת לחץ הדם וכן לגורמים נוספים.

## תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות

- תחושה של דפיקות לב בחזה (**פלפיטציות**)
- עצירות, גזים, שלשול, כאב בטן, **אי נוחות בבטן, רגישות בבטן**, הקאות, הפרעה במערכת העיכול
- הזעה מוגברת, פריחה (מגדרת)
- **עייפות, תשישות**
- **גרד**
- **ירידה בזרימת השתן**

## תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות

- מחשבות אובדניות, **שחיקה או נהידוק שיניים-חריקת שיניים**, תחושת בלבול, אדישות, חוסר התמצאות במרחב
- דלקות במערכת העיכול, דימום במערכת העיכול, **שיהוקים**
- הזעה בלילה, פריחה, **דלקת אלרגית של העור**, אדמומיות, זיעה קרה, רגישות לאור השמש, נטייה מוגברת להופעת חבורות
- קושי או אי יכולת לתת שתן, **קושי להתחיל להשתין- השתנה כואבת**, דחיפות במתן שתן, צורך להשתין יותר מן הרגיל, ריח לא רגיל של השתן, השתנה לילית
- קשיים בתפקוד המיני, **ירידה בחשק המיני**
- ירידה חדה של לחץ הדם בעת המעבר משכיבה לישיבה או משיבה לעמידה (בעיקר בהתחלת הטיפול או לאחר העלאת המינון)
- עלייה **בסיכון נטייה לניפולות** (בעיקר אצל קשישים), תחושת חולי, **תחושה קרה**, צמא, **רעד מקור**, תחושת חום **ו/או קור**
- **הצטננות**
- הפרעות בבליעה
- **עלייה במשקל**
- תסמיני גיל **הבלות** המעבר

## תופעות לוואי שמופיעות לעיתים נדירות

- הפרעות **במחזור- מחזור** החודשי

## תופעות לוואי בשכיחות בלתי ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)

- הפרשת חלב **מוגברת- מהשד (גלקטוראה)**, רמות פרולקטין גבוהות
- הגברת לחץ תוך עיני (גלאוקומה-צרת זווית)
- **המלווה בתופעות כגו- כאב עיניים**, שינוי בראייה, נפיחות או אדמומיות מסביב/בתוך העין
- **רמות גבוהות של סוכר בדם** (היפרגליצמיה)
- משבר לחץ דם **גבוה**
- דלקת מעי גס (colitis –microscopic or unspecified)
- **תסמונת הרגליים חסרות-המנוחה**





• [רעד](#)  
• [הקאה](#)  
• [דלקת בלוע האף](#)

.....  
**קיימים עדכונים נוספים.** העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר  
משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום: אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4,  
רעננה טל': 09-9606234