

אוגוסט 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

עדכון עלון לרופא ולצרכן : Adaferin Cream

מעבדות רפא מבקשת להביא לידיעתכם כי עודכן העלון לרופא ולצרכן של התכשיר.

המרכיב הפעיל: Adapalene

חוזק: 0.1% w/w

התוויה:

For the cutaneous treatment of acne vulgaris, where comedones, papules and pustules predominate. Acne of the face, chest or back is appropriate for treatment. The treatment is limited up to six months in adolescents over 12 years

ההחמרות והשינויים שבוצעו מסומנים בעלונים המצורפים להודעה זו.

למידע המלא יש לעיין בעלון בשלמותו.

מצ"ב קישור לעלונים הסופיים.

העלון נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939, RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' חנה הירש

רוקחת ממונה

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אדפרין

קרם

הרכב:

החומר הפעיל:

Adapalene 0.1% w/w

כל 1 גרם מכיל 1 מ"ג אדפולן (Adapalene)

לרשימת החומרים הנוספים – ראה סעיף 6.

ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לטיפול באקנה (חטטת). התכשיר פועל רק על אזורים דלקתיים בהם נראים גבשושים על פני העור כתוצאה מהתפתחות חיידק אקנה וולגריס (Acne Vulgaris).

קבוצה תרפויטית

נגזרת של ויטמין A (רטינואיד) לשימוש חיצוני.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים- ראה סעיף 6).
- אין להשתמש בתינוקות ובילדים מתחת לגיל 12 שנים.
- את בהריון.
- את מתכננת הריון.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- תרופה זו עלולה לגרום לרגישות מיוחדת עם חשיפה לשמש או לאור UV. על-כן הימנע מחשיפה לשמש (או לאור UV מלאכותי) ודאג להגנה מתאימה (בגדים ארוכים, כובע, משחות הגנה, וכו').

- במידה ואתה סובל מכוויות עקב חשיפה לשמש, עליך להימנע משימוש בתכשיר עד להחלמה מלאה.
- אין למרוח את התכשיר על פצעים פתוחים, חתכים, כוויות, עור משופשף ועור דלקתי (כולל מצבי אקזמה).
- אין להשתמש בתכשיר במקרים קשים של אקנה.
- יש להימנע ממגע עם העיניים, רקמות ריריות (כגון הפה, נחיריים) **ויש להימנע ממגע עם אזורים בעלי רגישות גבוהה אחרים בגופך**. אם בטעות נוצר מגע של התכשיר עם הרקמות המפורטות יש לשטוף את המקום מיד במים פושרים.
- הפסק את השימוש ועדכן את הרופא אם אתה סובל מרגישות או גירוי מקומי בעת מריחת התרופה. במקרה זה, הרופא עשוי להמליץ לך למרוח בתדירות יותר נמוכה או יגיד לך להפסיק להשתמש בו עד שהתופעות ייעלמו.
- אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני השימוש בתרופה.

בדיקות ומעקב: לאחר שלושה חודשים של שימוש בתכשיר, חשוב לפנות לרופא, כדי להעריך את השיפור באקנה.

- **אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחורונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו - התייעץ עם הרופא או הרוקח):
- תרופות מסוג רטינואידים: אין להשתמש בו זמנית עם הטיפול בתרופה.
- בנזואיל פראוקסיד, אריתרומיצין וקלינדמיצין: ניתן להשתמש בו זמנית אבל יש למרוח אותם בבוקר ואת אדפרין למרוח בערב לפני השינה.
- תמרוקים: ניתן להשתמש במידה שלא גורמים להופעת נקודות שחורות או מייבשים את העור.
- תכשירים מכווצים לכיווץ נקבוביות העור.
- תכשירים מקלפים (peeling) כמו סולפור, רסורצין, חומצה סליצילית (להסרת השכבה החיצונית של העור): השימוש עלול לגרום לגירוי.

היריון והנקה:

- אין להשתמש בתרופה בהריון **או אם את מתכננת להיכנס להריון**. אם נכנסת להריון במהלך הטיפול בתרופה, יש להפסיק את השימוש.
- ניתן להשתמש בתרופה בעת ההנקה. **יחד עם זאת יש להימנע ממריחת התרופה על החזה, בתקופת ההנקה.**

שימוש בילדים:

אין להשתמש בתינוקות ובילדים מתחת לגיל 12 שנים.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

הקדם מכיל *propyl parahydroxybenzoate* ו-*methyl parahydroxybenzoate*, שעלולים לגרום לתגובות אלרגיות (ייתכן כי תופענה בשלב מאוחר יותר).

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתרופה תמיד בהתאם הוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה.
המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.
התרופה מיועדת למבוגרים ומתבגרים מעל גיל 12 שנים.
תרופה זאת מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.
למרוח בערב לפני השינה אלא אם כן הרופא אמר אחרת.

המינון המקובל בדרך כלל הוא:

- לפני הטיפול יש לנקות את העור עם מים פושרים וסבון עדין. יש למרוח שכבה דקה של התכשיר פעם ביום, בערב לפני השינה.
- לאחר הטיפול יש לשטוף ידיים.

אין לעבור על המנה המומלצת.

- בשימוש יתר בתרופה זו לא יתקבלו תוצאות טובות או מהירות יותר ומאידך עלולים להופיע סימנים אדומים, גירוי, קילוף ואי-נוחות.
- אין להשתמש בתכשיר מעבר לשישה חודשים רצופים.
- אין לבלוע! תרופה זו מיועדת לשימוש חיצוני בלבד.
- רצוי להימנע משימוש בו זמנית עם תכשירים לטיפול מקומי בעור כגון: סבונים ומוצרים קוסמטיים בעלי השפעה מייבשת חזקה או תכשירים לשימוש מקומי המכילים ריכוז גבוה של אלכוהול.
- יש להימנע ממגע עם העיניים, רקמות ריריות (כגון הפה, הנחיריים). אם בטעות נוצר מגע של התכשיר עם רקמה רירית כלשהי יש לשטוף את המקום מיד במים חמימים.

אם השתמשת במנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

אם שכחת להשתמש בתרופה זו בזמן הדרוש, אין להשתמש במנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אין להשתמש או ליטול תרופות בחושך! בדוק התוויות והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

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

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות, ייתכן שתצטרך טיפול רפואי דחוף:

נפחות בפנים, בשפתיים, ובגרון שגורמת לקושי בבליעה או בנשימה, פריחה, גרד, אורטיקריה, וסחרחורת.

תסמינים אלה יכולים להופיע כתוצאה מבצקת או תגובה אלרגית חריפה. רגישות יתר, גירוי, פריחה (נדיר).

תופעות לוואי נוספות:
תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100):
תופעות עוריות כגון: יובש, גירוי, תחושת צריבה, אדמומיות.

תופעות אלו חולפות או נעשות קלות יותר בדרך כלל לאחר כחודש מתחילת הטיפול. במידה והתופעות ממשיכות ו/או מחמירות, פנה לרופא.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1000):
דלקת עור מקומית ממגע (contact dermatitis), אי נוחות בעור, כוויות שמש, גירוד, קילוף העור, קשקשת, התלקחות אקנה.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

• תגובה אלרגית

• כאב או התנפחות בעור.

• גירוי, אודם, גירוד או התנפחות של העפעפיים.

• שינוי צבע העור

• כוויות מקומיות

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון זה, או שמופיעים סימנים של תגובה אלרגית במהלך נטילת התרופה, או במידה ותופעת לוואי כלשהי המצויינת לעיל מדאיגה אותך, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם ושדה ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אחסן מתחת ל-25°C.
- אדפרין קרם: לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש במשך 4 חודשים, אך לא יאוחר מתאריך התפוגה המוטבע על-גבי האריזה.
- אחסן באריזה המקורית.

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם את החומרים הבלתי פעילים הבאים :
אדפרין קרם

Cyclomethicone, squalane natural, methyl glucose sesquistearate, PEG-20 methyl glucose sesquistearate, glycerol, phenoxyethanol, carbomer 934P, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, disodium edetate, sodium hydroxide, purified water.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

אדפרין קרם: קרם לבן מבריק. הקרם ארוז בשפופרת אלומיניום עם מכסה מתברג. כל אריזה מכילה 30 גרם.

היצרן

מעבדות גלדרמה, צרפת.

בעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:
אדפרין קרם 136-13-30260

עודכן באוגוסט 2020.

לשם הפשטות והקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

Adaferin Cream

2. Qualitative and quantitative composition

Adapalene 0.1% w/w.

1g cream contains 1mg adapalene.

Excipients with known effect:

Methyl parahydroxybenzoate

Propyl parahydroxybenzoate

For the full list of excipients, see section 6.1

3. Pharmaceutical form

Cream

White shiny cream

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

For the cutaneous treatment of acne vulgaris, where comedones, papules and pustules predominate. Acne of the face, chest or back is appropriate for treatment. The treatment is limited up to six months in adolescents over 12 years.

4.2 Posology and method of administration

Adaferin Cream should be applied to the acne affected areas once a day before retiring and after washing. A thin film of cream should be applied, with the fingertips, avoiding the eyes and lips (see 4.4 *Special warnings and special precautions for use*, below). Ensure that the affected areas are dry before application.

Since it is customary to alternate therapies in the treatment of acne, it is recommended that the physician assess the continued improvement of the patient after three months of treatment with Adaferin Cream.

With patients for whom it is necessary to reduce the frequency of application or to temporarily discontinue treatment, frequency of application may be restored or therapy resumed once it is judged that the patient can again tolerate the treatment.

If patients use cosmetics, these should be non-comedogenic and non-astringent.

Paediatric population: The safety and effectiveness of Adaferin Cream have not been studied in children below 12 years of age.

4.3 Contraindications

Pregnancy (see section 4.6)

Women planning a pregnancy

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

If a reaction suggesting sensitivity or severe irritation occurs, use of the medication should be discontinued. If the degree of local irritation warrants, patients should be directed to use the medication less frequently, to discontinue use temporarily, or to discontinue use altogether. Adaferin Cream should not come into contact with the eyes, mouth, angles of the nose or mucous membranes.

If product enters the eye, wash immediately with warm water. The product should not be applied to either broken (cuts and abrasions), sunburnt or eczematous skin, nor should it be used in patients with severe acne, or acne involving large areas of the body.

Exposure to sunlight and artificial UV irradiation, including sunlamps, should be minimised during use of adapalene. Patients who normally experience high levels of sun exposure and those with inherent sensitivity to sun, should be warned to exercise caution. Use of sunscreen products and protective clothing over treated areas is recommended when exposure cannot be avoided.

Methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate may cause allergic reactions which can possibly be delayed.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There are no known interactions with other medications which might be used cutaneously and concurrently with Adaferin Cream; however, other retinoids or drugs with a similar mode of action should not be used concurrently with adapalene.

Adapalene is essentially stable to oxygen and light and is chemically non-reactive. Whilst extensive studies in animals and man have shown neither phototoxic nor photoallergic potential for adapalene, the safety of using adapalene during repeated

exposure to sunlight or UV irradiation has not been established in either animals or man. Exposure to excessive sunlight or UV irradiation should be avoided.

Absorption of adapalene through human skin is low (see Pharmacokinetic Properties) and therefore interaction with systemic medications is unlikely. There is no evidence that the efficacy of oral drugs such as contraceptives and antibiotics is influenced by the cutaneous use of Adafarin Cream.

Adafarin Cream has a potential for mild local irritation, and therefore it is possible that concomitant use of peeling agents, astringents or irritant products may produce additive irritant effects. However, cutaneous antiacne treatment e.g. erythromycin (up to 4%) or clindamycin phosphate (1% as the base) solutions or benzoyl peroxide water based gels up to 10% may be used in the morning when Adafarin Cream is used at night as there is no mutual degradation or cumulative irritation.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Orally administered retinoids have been associated with congenital abnormalities. When used in accordance with the prescribing information, topically administered retinoids are generally assumed to result in low systemic exposure due to minimal dermal absorption. However, there could be individual factors (e.g. damaged skin barrier, excessive use) that contribute to an increased systemic exposure

Pregnancy:

Adafarin is contraindicated (see section 4.3) in pregnancy, or in women planning pregnancy. Animal studies by the oral route have shown reproductive toxicity at high systemic exposure (see section 5.3). Clinical experience with locally applied adapalene in pregnancy is limited but the few available data do not indicate harmful effects on pregnancy or on the health of the foetus exposed in early pregnancy. Due to the limited available data and because a very weak cutaneous passage of adapalene is possible, Adafarin should not be used during pregnancy. In case of unexpected pregnancy, treatment should be discontinued.

Breast-feeding:

No study on animal or human milk transfer was conducted after cutaneous application of Adafarin.

No effects on the suckling child are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Adafarin is negligible. Adafarin can be used during breastfeeding. To avoid contact exposure of the infant, application of Adafarin to the chest should be avoided when used during breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Adafarin Cream has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Adaferin may cause the following adverse drug reactions:

Body System (MeDRA)	Frequency	Adverse Drug Reaction
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common (≥1/100 to <1/10)	Dry skin, skin irritation, skin burning sensation, erythema
	Uncommon (≥1/1000 to <1/100)	Dermatitis contact, skin discomfort, sunburn, pruritus, skin exfoliation, acne
	Unknown*	Dermatitis allergic (allergic contact dermatitis), pain of skin, skin swelling, Application site burn**, skin hypopigmentation, skin hyperpigmentation
Eye disorders	Unknown*	eyelid irritation, eyelid erythema, eyelid pruritus, eyelid swelling
Immune system disorders	Unknown*	Anaphylactic reaction, angioedema

*Post marketing surveillance data

**Most of the cases of " application site burn" were superficial burns but cases with second degree burn reactions have been reported.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product/ any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

4.9 Overdose

Adaferin Cream is not to be taken orally and is for cutaneous use only. If the medication is applied excessively, no more rapid or better results will be obtained and marked redness, peeling or discomfort may occur.

The acute oral dose of Adaferin Cream required to produce toxic effects in mice is greater than 10 mg/kg. Nevertheless, unless the amount accidentally ingested is small, an appropriate method of gastric emptying should be considered.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: D10A Anti-Acne Preparations for Topical Use

ATC code: D10AD03

Adapalene is a retinoid-like compound which in, in vivo and in vitro models of inflammation, has been demonstrated to possess anti-inflammatory properties. Adapalene is essentially stable to oxygen and light and is chemically non-reactive. Mechanically, adapalene binds like tretinoin to specific retinoic acid nuclear receptors but, unlike tretinoin not to cytosolic receptor binding proteins.

Adapalene applied cutaneously is comedolytic in the rhino mouse model and also has effects on the abnormal processes of epidermal keratinisation and differentiation, both of which are present in the pathogenesis of acne vulgaris. The mode of action of adapalene is suggested to be a normalisation of differentiation of follicular epithelial cells resulting in decreased microcomedone formation.

Adapalene is superior to reference retinoids in standard anti-inflammatory assays, both in vivo and in vitro. Mechanistically, it inhibits chemotactic and chemokinetic responses of human polymorphonuclear leucocytes and also the metabolism by lipoxidation of arachidonic acid to pro-inflammatory mediators. This profile suggests that the cell mediated inflammatory component of acne may be modified by adapalene. Studies in human patients provide clinical evidence that cutaneous adapalene is effective in reducing the inflammatory components of acne (papules and pustules).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption of adapalene through human skin is low, in clinical trials measurable plasma adapalene levels were not found following chronic cutaneous application to large areas of acneic skin with an analytical sensitivity of 0.15 ng/ml.

After administration of [¹⁴C]-adapalene in rats (IV, IP, oral and cutaneous), rabbits (IV, oral and cutaneous) and dogs (IV and oral), radioactivity was distributed in several tissues, the highest levels being found in liver, spleen, adrenals and ovaries. Metabolism in animals has been tentatively identified as being mainly by O-demethylation, hydroxylation and conjugation, and excretion is primarily by the biliary route.

5.3 Preclinical safety data

In animal studies, adapalene was well tolerated on cutaneous application for periods of up to six months in rabbits and for up to two years in mice. The major symptoms of toxicity found in all animal species by the oral route were related to an hypervitaminosis A syndrome, and included bone dissolution, elevated alkaline phosphatase and a slight anaemia. Large oral doses of adapalene produced no adverse neurological, cardiovascular or respiratory effects in animals. Adapalene is not mutagenic. Lifetime

studies with adapalene have been completed in mice at cutaneous doses of 0.6, 2 and 6 mg/kg/day and in rats at oral doses of 0.15, 0.5 and 1.5 mg/kg/day. The only significant finding was a statistically significant increase of benign pheochromocytomas of the adrenal medulla among male rats receiving adapalene at 1.5 mg/kg/day. These changes are unlikely to be of relevance to the cutaneous use of adapalene.

Adapalene produces teratogenic effects by the oral route in rats and rabbits. At cutaneous doses up to 200 fold the therapeutic dose, producing circulating plasma levels of adapalene at least 35 to 120 times higher than plasma levels demonstrated in therapeutic use, adapalene increased the incidence of additional ribs in rats and rabbits, without increasing the incidence of major malformations.

It is not known whether adapalene is secreted in animal or human milk. In animal studies, infant rats suckled by mother with circulating levels of adapalene at least 300 times those demonstrated in clinical use developed normally.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Cyclomethicone, squalane natural, methyl glucose sesquistearate, PEG-20 methyl glucose sesquistearate, glycerol, phenoxyethanol, carbomer 934P, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, disodium edetate, sodium hydroxide, purified water.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Keep out of the sight and reach of children.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium tube with white Polypropylene screw cap. Pack size 30g.

6.6 Special precautions for disposal

A thin film of the cream should be applied, avoiding eyes, lips and mucous membranes.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Manufacturer: Laboratories GALDERMA, France

8. Registration holder:

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301.

Registration number: 136 13 30260

Revised in August 2020.