1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selgamis 50 Mikrogramm/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 50 Mikrogramm Trifaroten.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Ein Gramm Creme enthält 300 mg Propylenglycol (E1520), 50 mg Alkohol (Ethanol) und 1,5 – 3 mg Polysorbat 80 (E433).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Weiße und homogene Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Selgamis ist angezeigt zur lokalen Therapie der *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Selgamis wird in einer dünnen Schicht einmal täglich abends auf die betroffenen sauberen und trockenen Gesichts- und/oder Körperregionen aufgetragen.
Es wird empfohlen, dass der Arzt nach drei Monaten den Behandlungserfolg beim Patienten beurteilt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selgamis bei älteren Patienten ab 65 Jahren sind nicht erwiesen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion
Selgamis wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selgamis bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.
Vor der ersten Verwendung des Pumpspenders muss dieser durch mehrmaliges Drücken (bis zu maximal 10 Hübe) so lange betätigt werden, bis eine kleine Menge an Creme abgegeben wird. Jetzt ist der Pumpspender einsatzbereit.

Selgamis wird in einer dünnen Schicht einmal täglich abends auf die saubere und trockene Haut der betroffenen Bereiche des Gesichts (Stirn, Nase, Kinn sowie rechte und linke Wange) und aller betroffenen Bereiche des Rumpfes auftragen:

- Ein Pumpstoß sollte ausreichen, um das Gesicht (d. h. Stirn, Wangen, Nase und Kinn) zu bedecken.
- Zwei Pumpstöße sollten ausreichen, um obere Körperregionen (d. h. erreichbare Bereiche des oberen Rückens, Schultern und Brustbereich) zu bedecken. Ein zusätzlicher Pumpstoß kann für den mittleren und unteren Rücken verwendet werden, falls in diesen Bereichen Akne vorhanden ist.

Die Patienten sind anzuweisen, den Kontakt mit Augen, Augenlidern, Lippen und Schleimhäuten zu vermeiden und ihre Hände nach dem Auftragen des Arzneimittels zu waschen.

Die Anwendung einer Feuchtigkeitscreme wird bei Bedarf ab Beginn der Behandlung empfohlen, wobei vor und nach dem Auftragen von Selgamis der Haut genügend Zeit zum Trocknen gelassen werden sollte.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Anwendung von Selgamis kann es zu Erythemen, Abschuppung, Trockenheit und Stechen/Brennen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko solcher Reaktionen zu verringern, sollten die Patienten angewiesen werden, ab Behandlungsbeginn eine Feuchtigkeitscreme zu verwenden und gegebenenfalls die Häufigkeit der Anwendung von Selgamis zu reduzieren oder die An-

wendung vorübergehend zu unterbrechen. Wenn trotz dieser Linderungsmaßnahmen schwere Reaktionen bestehen bleiben, muss die Behandlung möglicherweise abgebrochen werden.

Das Arzneimittel soll nicht auf Schnittwunden, Abschürfungen sowie ekzematöse oder sonnenverbrannte Haut aufgetragen werden.

Wie bei anderen Retinoiden sollte das „Waxing“ als Enthaarungsmethode auf mit Selgamis behandelter Haut vermieden werden.

Beim Auftreten von Reaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Formulierung hindeuten, sollte die Anwendung von Selgamis abgebrochen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Kosmetika oder Aknemitteln mit abrasiven, hautreizenden oder austrocknenden Wirkungen ist Vorsicht geboten, da diese zu zusätzlichen hautreizenden Wirkungen führen können.

Selgamis darf nicht mit Augen, Augenlidern, Lippen oder Schleimhäuten in Kontakt kommen. Gelangt das Arzneimittel in die Augen, müssen die Augen unverzüglich und gründlich mit warmem Wasser ausgespült werden.

Eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht, einschließlich Sonnenlampen oder Phototherapie, sollte während der Behandlung vermieden werden. Lässt sich eine Exposition nicht vermeiden, wird die Verwendung eines wasserfesten Breitspektrum-Sonnenschutzmittels mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von 30 oder höher und schützender Kleidung über den behandelten Bereichen empfohlen.

Hilfsstoffe
Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol (E1520). Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.
Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Alkohol (Ethanol) pro Gramm entsprechend 5% w/w. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.
Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (E433). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Selgamis auf andere Arzneimittel
Eine klinische Wechselwirkungsstudie hat gezeigt, dass die topische Anwendung von Trifaroten die Konzentration oral verabreichter hormoneller Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) im Blut nicht beeinflusste.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Selgamis
Es wurden keine klinischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt, um die Wirkungen anderer Arzneimittel auf systemische Konzentrationen von Trifaroten zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2).
Es liegen keine Daten zum *pharmakodynamischen* Interaktionspotential von Trifaroten vor. Vorsicht ist geboten, wenn Kosmetika oder Arzneimittel zur Behandlung der Akne mit abschuppender, reizender oder austrocknender Wirkung gleichzeitig mit diesem Arzneimittel angewandt werden, da sie eine zusätzliche reizende Wirkung hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die orale Anwendung von Retinoiden verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird bei topisch verabreichten Retinoiden generell angenommen, dass es aufgrund minimaler dermaler Absorption zu einer niedrigen systemischen Exposition kommt. Es kann jedoch individuelle Faktoren geben (z. B. verletzte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch), die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können.

Schwangerschaft
Selgamis ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tierexperimentelle Studien haben nach oraler Gabe von Trifaroten bei hoher systemischer Exposition Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Trifaroten oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Trifaroten und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen (für Details, siehe Abschnitt 5.3).
Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Selgamis verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Selgamis zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.
Um das Risiko einer Aufnahme durch den Säugling und/oder einer Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, sollte die stillende Mutter die Trifaroten Creme nicht auf die Brust und den Brustbereich auftragen.

Fertilität
Mit Selgamis wurden keine Fertilitätsstudien am Menschen durchgeführt.
In Reproduktionsstudien zur oralen Verabreichung an Ratten wurden keine Auswirkungen von Trifaroten auf die Fertilität festgestellt. Nach oraler Verabreichung an Hunde wurden jedoch Befunde einer *Keimzelldegeneration* beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Selgamis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Lokale Hautreaktionen wie Erytheme, Abschuppung, Trockenheit und Stechen/Brennen wurden getrennt von anderen unerwünschten Ereignissen als Maß für die lokale Verträglichkeit erfasst. Diese Hautreaktionen sind sehr häufig und im Gesicht bei bis zu 39 %, 29,7 % bzw. 6,2 % der Patienten von leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Intensität. Am Rumpf hatten bis zu 32,9 %, 18,9 % bzw. 5,2 % der Patienten leichte, mittelschwere bzw. schwere Reaktionen. Der maximale Schweregrad trat typischerweise nach einer Woche im Gesicht und nach zwei bis vier Wochen am Rumpf auf und nahm bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels ab (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, wie in der folgenden Tabelle 1 beschrieben, sind Reizungen an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle und Sonnenbrand, die bei 1,2 % bis 6,5 % der in klinischen Studien mit Selgamis behandelten Patienten auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Die in den 12-wöchigen Vehikel-kontrollierten Phase-III-Studien bei 1.220 mit Selgamis behandelten Patienten berichteten Nebenwirkungen (bei denen die Rate für Selgamis die Rate für die Vehikel-Creme überschritt) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.
Bei den Häufigkeitsangaben nach Systemorganklasse werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reizung an der Applikationsstelle Pruritus an der Applikationsstelle
	Gelegentlich	Schmerzen an der Applikationsstelle Trockenheit an der Applikationsstelle Verfärbung an der Applikationsstelle Erosion an der Applikationsstelle Ausschlag an der Applikationsstelle Schwellung an der Applikationsstelle
	Selten	Erythem an der Applikationsstelle Urtikaria an der Applikationsstelle Bläschen an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Sonnenbrand
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautreizung Akne Allergische Dermatitis Erythem
	Selten	Asteatotisches Ekzem Seborrhoische Dermatitis Brennendes Gefühl auf der Haut Hautfissuren Hyperpigmentierung der Haut
Augenerkrankungen	Selten	Schuppende Augenlider Augenlidödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Cheilitis
Gefäßerkrankungen	Selten	Flushing

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Selgamis ist ausschließlich zur einmal täglichen Anwendung auf der Haut bestimmt.

Eine übermäßige Applikation des Arzneimittels führt nicht zu schnelleren oder besseren Ergebnissen und kann übermäßige Rötung, Schuppung oder Hautbeschwerden verursachen. In diesem Fall muss die Anwendung unterbrochen und gewartet werden, bis die Haut sich erholt hat.

Bei versehentlicher Einnahme sind geeignete symptomatische Maßnahmen zu treffen. Die chronische Einnahme des Arzneimittels kann zu den gleichen Nebenwirkungen führen wie die übermäßige Einnahme von Vitamin A.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne
ATC-Code: D10AD06

Wirkmechanismus
Selgamis Creme enthält 50 Mikrogramm (µg/g) (w/w) Trifaroten, ein chemisch stabiles Terphenylsäure-Derivat mit retinoidähnlicher Wirkung. Es ist ein stark wirksamer RARγ-Agonist (Agonist des Retinsäurerezeptors γ), der durch seine hohe Spezifität zu diesem Rezeptor über RAR_{α} und RAR_{β} (50- bzw. 8-fach höher ohne Retinoid-X-Rezeptor[RXR]-Aktivität) gekennzeichnet ist.
Darüber hinaus moduliert Trifaroten Retinoid-Zielgene (Differenzierung und Entzündungsprozesse) in immortalisierten Keratinozyten und rekonstruierter Epidermis.

Pharmakodynamische Wirkungen
Trifaroten hat im Rhinomaus-Modell eine deutliche komedolytische Aktivität gezeigt mit Reduktion der Komedonenzahl und merklich erhöhter Dicke der Epidermis. In diesem Modell entfaltete Trifaroten die gleiche komedolytische Wirkung wie andere bekannte Retinoide mit einer etwa 10-mal niedrigeren Dosis.

Für Trifaroten wurden auch antientzündliche und depigmentierende Wirkungen nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Selgamis wurde in 2 randomisierten, multizentrischen, in Parallelgruppen durchgeführten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studien mit identischem Design untersucht, in denen die Creme zwölf Wochen lang einmal täglich abends aufgetragen wurde. An diesen Studien nahmen insgesamt 2.420 Patienten ab neun Jahren mit mittelschwerer *Acne vulgaris* im Gesicht und am Rumpf teil.

Der Schweregrad der Akne wurde mit den 5-Punkte-Skalen Investigator's Global Assessment (IGA) für das Gesicht und Physician's Global Assessment (PGA) für den Rumpf beurteilt, bei denen eine mittelschwere *Acne vulgaris* als ein Score von 3 definiert ist (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Die Skalen Investigator's Global Assessment und Physician's Global Assessment

0	Abgeheilt	Abgeheilte Haut ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen.
1	Fast abgeheilt	Haut mit einigen vereinzelten Komedonen und einigen kleinen Papeln.
2	Leicht	Leicht erkennbar; weniger als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen. Einige Komedonen sowie einige Papeln und Pusteln.
3	Mittelschwer	Mehr als die Hälfte der Oberfläche ist betroffen. Viele Komedonen, Papeln und Pusteln. Ein Knoten kann vorhanden sein.
4	Schwer	Die gesamte Oberfläche ist betroffen. Bedeckt mit Komedonen, zahlreichen Papeln und Pusteln. Einige Knoten können vorhanden sein.

Es gab drei identische primäre Wirksamkeitsendpunkte in beiden Zulassungsstudien:
1) die Erfolgsrate auf Basis des IGA- und PGA-Ergebnisses (Prozentsatz der Patienten mit „abgeheilter" und „fast abgeheilter" Akne und mit mindestens einer Veränderung von 2 Stufen gegenüber dem Ausgangswert) sowie die absolute und prozentuale Veränderung der Anzahl 2) entzündlicher und 3) nicht-entzündlicher Läsionen gegenüber dem Ausgangswert nach zwölf Wochen.

Insgesamt 87 % der Patienten waren weiß und 55 % waren weiblich. 34 (1,4 %) Patienten waren neun bis elf Jahre alt, 1.128 (47 %) Patienten waren zwölf bis 17 Jahre alt und 1.258 (52 %) Patienten waren 18 Jahre und älter. Alle Patienten hatten eine mittelschwere *Acne vulgaris* im Gesicht und 99 % am Rumpf. Vor Therapiebeginn hatten die Patienten zwischen 7 und 200 (im Durchschnitt 36) entzündliche Läsionen im Gesicht sowie zwischen 0 und 220 (im Durchschnitt 38) am Rumpf. Außerdem hatten die Patienten 21 bis 305 (im Durchschnitt 52) nicht entzündliche Läsionen im Gesicht und 0 bis 260 (im Durchschnitt 46) am Rumpf.

Die IGA- und PGA-Erfolgsraten sowie die mittlere absolute und prozentuale Reduktion der Anzahl der Akneläsionen gegenüber dem Ausgangswert nach 12-wöchiger Behandlung sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 3 Verbesserung der Akne im Gesicht anhand der Investigator's Global Assessment Skala sowie Veränderung der Anzahl an Läsionen nach 12 Wochen (Intent-to-Treat; multiple Imputation)

Primäre Wirksamkeitsendpunkte	Studie 18251		Studie18252	
	Selgamis	Vehikel	Selgamis	Vehikel
	n = 612	n = 596	n = 602	n = 610
IGA Erfolgsrate (%) Mindestens Besserung um 2 Stufen und IGA Score „abgeheilt" (0) oder „fast abgeheilt" (1)	29,4	19,5	42,3	25,7
Differenz (in Prozent) zum Vehikel (95 % KI)	9,8 (4,8, 14,8) *p < 0,001*	-	16,6 (11,3, 22,0) *p < 0,001*	-

Entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert				
LS-Mittelwert (SE)	-19,0 (0,50)	-15,4 (0,51)	-24,2 (0,51)	-18,7 (0,51)
LS-Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95% KI)	-3,6 (-4,9, -2,2) *p < 0,001*	-	-5,6 (-6,9, -4,3) *p < 0,001*	-
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SE)	15,7 (0,52)	19,3 (0,64)	12,0 (0,51)	17,6 (0,58)
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)	-54,4 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-44,8	-66,2 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-51,2
Nicht entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert				
LS Mittelwert (SE)	-25,0 (0,87)	-17,9 (0,87)	-30,1 (0,71)	-21,6 (0,71)
LS-Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95% CI)	-7,1 (-9,4, -4,8) *p < 0,001*	-	-8,5 (-10,3, -6,6) *p < 0,001*	-
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SE)	28,0 (1,08)	34,5 (1,22)	20,6 (0,71)	28,9 (0,97)

Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)	-49,7 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-35,7	-57,7 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-43,9

Tabelle 4 Verbesserung der Akne am Rumpf anhand der Physician's Global Assessment Skala sowie Veränderung der Anzahl an Läsionen nach 12 Wochen (Intent-to-Treat; multiple Imputation)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	**Studie 18251**		**Studie 18252**	
	Selgamis	Vehikel-	Selgamis	Vehikel
	N= 600	N=585	N= 598	N=609
PGA Erfolgsrate (%) (Mindestens Besserung um 2 Stufen und PGA „abgeheilt" (0) oder „fast abgeheilt" (1))	35,7	25,0	42,6	29,9
Differenz in Prozent zum Vehikel (95 % KI)	10,7 (5,4, 16,1) *p < 0,001*	-	12,7 (7,2, 18,2) *p < 0,001*	-
Entzündliche Läsionen **Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert**				
LS Mittelwert (SE)	-21,4 (0,54)	-18,8 (0,55)	-25,5 (0,59)	-19,8 (0,58)
LS-Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95 % KI)	-2,5 (-4,0, -1,1) *p < 0,001*	-	-5,7 (-7,2, -4,2) *p < 0,001*	-

Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SE)	15,9 (0,60)	17,9 (0,64)	13,5 (0,57)	18,8 (0,71)
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-57,4 *p < 0,001 vs. Vehikel)*	-50,0	-65,4 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-51,1
Nicht entzündliche Läsionen **Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert**				
LS Mittelwert (SE)	-21,9 (0,93)	-17,8 (0,94)	-25,9 (0,67)	-20,8 (0,66)
LS-Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95 % KI)	-4,1 (-6,6, -1,7) *p = 0,001*	-	-5,0 (-6,8, -3,3) *p < 0,001*	-
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)				
Mittelwert (SE)	24,5 (1.01)	29,4 (1.17)	20,5 (0,78)	24,5 (0,77)
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-49,1 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-40,3	-55,2 *p < 0,001 vs. Vehikel*	-45,1

Kinder und Jugendliche

Altersgruppe 9 bis 11 Jahre: In den Phase III-Studien waren insgesamt nur 34 Kinder dieser Altersgruppe eingeschlossen – 19 davon in Studie 18251 und 15 in Studie 18252. In dieser Altersgruppe war die Patientenanzahl gering und es konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden.

Altersgruppe 12 bis 17 Jahre:
In den Phase III-Studien waren insgesamt 1128 Kinder im Alter zwischen 12 und 17 Jahren eingeschlossen: davon 573 in Studie 18251 und 555 Kinder in Studie 18252.
Die IGA und PGA Erfolgsraten, Mittelwert und mittlere prozentuale Reduktion der Akneläsionen gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen Behandlung werden in den folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 5 Verbesserung der Akne im Gesicht anhand der Investigator's Global Assessment Skala sowie Veränderung der Anzahl an Läsionen nach 12 Wochen bei der Altersgruppe zwölf bis 17 Jahre (Intent to Treat; multiple Imputation)

Primäre Wirksamkeitsendpunkte	**Study 18251**		**Study 18252**	
	Selgamis	**Vehikel**	**Selgamis**	**Vehikel**
	(n= 304)	**(n=269)**	**(n= 267)**	**(n=288)**
IGA Erfolgsrate (%) **Mindestens Besserung um 2 Stufen und IGA Score „abgeheilt" (0) oder „fast abgeheilt" (1)**	25,6	14,7	35,8	20,4
Differenz (in Prozent) zum Vehikel (95 % KI)	10,9 (4,3, 17,6) *p < 0,001*	-	15,4 (7,9, 23,0) *p < 0,001*	-
Entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-18,7	-14,8	-24,0	-18,7

Differenz (in Prozent) zum Vehikel (95 % KI)	-3,8 (-6,5, -1,2) *p < 0,001*	-	-5.3 (-8.1, -2.6) *p < 0,001*	-
Nicht entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-26,5	-16,8	-33,8	-22,8
Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95 % KI)	-9,6 (-13,8, -5,4) *p < 0,001*	-	-11,0 (-15,2, -6,8) *p < 0,001*	-

Tabelle 6 Verbesserung der Akne am Rumpf anhand der Physician's Global Assessment Skala sowie Veränderung der Anzahl an Läsionen nach 12 Wochen bei der Altersgruppe zwölf bis 17 Jahre (Intent to Treat; multiple Imputation)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	Studie 18251		Studie 18252	
	Selgamis	Vehikel	Selgamis	Vehikel
	(n= 302)	(n=269)	(n= 267)	(n = 288)
PGA Erfolgsrate (%) **Mindestens Besserung um 2 Stufen und PGA „abgeheilt" (0) oder „fast abgeheilt" (1)**	31,8	21,0	38,7	25,8
Differenz (in Prozent) zum Vehikel (95 % KI)	10,8 (3,5, 18,1) *p < 0,001*	-	12,9 (5,0, 20,8) *p < 0,001*	-
Entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-21,4	-18,0	-25,4	-19,2
Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95 % KI)	-3,4 (-6,3, -0,5) *p < 0,001*	-	-6,2 (-9,2, -3,3) *p < 0,001*	-
Nicht entzündliche Läsionen Mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-22,2	-17,2	-25,7	-20,1
Mittelwertdifferenz zum Vehikel (95 % KI)	-5,0 (-9,1, -0,8) *p < 0,001*	-	-5,7 (-9,1, -2,2) *p < 0,001*	-

Langzeitwirksamkeit

In **Studie 3**, einer einjährigen offenen Sicherheitsstudie mit 453 Patienten ab 9 Jahren mit mittelschwerer *Acne vulgaris* im Gesicht und am Rumpf, führte Selgamis zu einer klinisch bedeutsamen Besserung, indem die IGA- und PGA-Erfolgsraten wie folgt zunahmen:

- von 26,6 % bei dem Kontrolltermin in Woche 12 auf 65,1 % bei dem Kontrolltermin in Woche 52 für die Akne im Gesicht und
- von 38,6 % bei dem Kontrolltermin in Woche 12 auf 66,9 % bei dem Kontrolltermin in Woche 52 für die Akne am Rumpf.

Die IGA- und PGA-Erfolgsraten bei demselben Patienten stiegen von 22,0 % in Woche 12 auf 57,9 % in Woche 52 an.

START-Studie

Der Effekt von Selgamis auf Aknenarben während der Behandlung von *Acne vulgaris* wurde in der Studie START untersucht.
Die Studie START ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studie mit intraindividuellem Vergleich (rechte Gesichtshälfte versus linke Gesichtshälfte), in der die Anzahl atropher Narben über 24 Wochen Behandlung untersucht wurde.
Die Studie START bestand größtenteils aus Patienten mit mittelschwerer Akne zu Baseline (über 90% der Patienten hatten einen IGA Score von 3).
Die 121 eingeschlossenenen Patienten wiesen atrophe Aknenarben auf beiden Gesichtshälften auf, die als überwiegend leicht oder mittelschwer nach dem Investigator Scar Global Assessment eingestuft wurden.
Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 22 Jahre, (mit einem Minimum von 17 Jahren, Maximum von 34 Jahren). Die Mehrheit der Patienten (102 [84.3%]) waren Erwachsene (≥18 Jahre), weiblich (88 [72.7%], weiß (97 [80.2%]), und nicht-hispanisch oder Latino (95 [78.5%])).
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung der Anzahl an atrophen Aknenarben pro Gesichtshälfte in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Die Gesamtzahl atropher Aknenarben nahm mit Selgamis verglichen zu Vehikel signifikant stärker ab (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Veränderung der Gesamtzahl atropher Aknenarben gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 durch Imputation fehlender Daten mittels multipler Imputation (MI) unter der Annahme, dass die Daten nach dem Zufallsprinzip fehlen (ITT-Population)

Selgamis (N=121)	Vehikel (N=121)	Differenz (N=121)

Mittlerer Ausgangswert der Anzahl an Narben	Durchchnitt-liche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Mittlerer Ausgangswert der Anzahl an Narben	Durchchnitt-liche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Mittlere Differenz (SE) in der Veränderung vom Ausgangswert	95% Konfidenz-intervall	p-Wert
11.4	-5.9	11.6	-2.7	-3.2 (0.60)	-4.4, -2.0	<0.0001

Die deskriptive Statistik zeigte, dass Selgamis numerisch besser bei atrophen Narben mit 2-4 mm verglichen mit > 4 mm abschnitt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption von Trifaroten aus Selgamis wurde bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre) mit *Acne vulgaris* untersucht. Die Probanden wurden 30 Tage lang einmal täglich mit 2 g/Tag Selgamis behandelt, das auf Gesicht, Schultern, Brust und oberen Rücken aufgetragen wurde.
Insgesamt war der Grad der systemischen Exposition gering und zwischen den erwachsenen und pädiatrischen Populationen vergleichbar.
Nach 4-wöchiger Behandlung hatten sieben von neunzehn (37 %) erwachsenen Probanden quantifizierbare Trifaroten-Plasmaspiegel. Die C_{max} reichte von unterhalb der Bestimmungsgrenze (LOQ < 5 pg/ml) bis 10 pg/ml und die AUC_{0-24h} von 75 bis 104 pg·h/ml.

Drei der siebzehn (18 %) pädiatrischen Probanden hatten eine quantifizierbare systemische Exposition. Die C_{max} reichte von unterhalb der Bestimmungsgrenze (LOQ < 5 pg/ml) bis 9 pg/ml und die AUC_{0-24h} von 89 bis 106 pg·h/ml.
Steady-State-Bedingungen wurden sowohl bei den erwachsenen als auch bei den pädiatrischen Probanden nach 2-wöchiger topischer Applikation erreicht. Bei Langzeitanwendung ist keine Arzneimittelkumulation zu erwarten.

Verteilung
Trifaroten penetriert in die Haut mit einer Exponentialverteilung vom *Stratum corneum* zur Epidermis und Dermis.
In einer *in-vitro*-Studie wurde nachgewiesen, dass Trifaroten zu mehr als 99,9 % an Plasmaproteine gebunden ist. Es wurde keine signifikante Bindung von Trifaroten an Erythrozyten beobachtet.

Biotransformation
In-vitro-Studien unter Verwendung humaner hepatischer Mikrosomen und rekombinanter CYP450-Enzyme haben gezeigt, dass Trifaroten hauptsächlich durch CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8 und in geringerem Ausmaß durch CYP2B6 metabolisiert wird.

Pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial
In-vitro-Studien zeigen, dass Selgamis in Konzentrationen, die systemisch nach topischer Applikation erreicht werden, nicht die CYP450-Isoenzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 hemmt und CYP1A2, 2B6 oder 3A4 nicht induziert.
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Selgamis in Konzentrationen, die systemisch nach topischer Applikation erreicht werden, weder die Aufnahmetransporter MATE, OATP, OAT oder OCT noch die Effluxtransporter BCRP, PgP, BSEP oder MPR hemmte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hinweis: Die Berechnung der systemischen Exposition im Tiermodell (als Vielfaches der humanen Expositionslevel) erfolgten basierend auf der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für eine topische Dosis beim Menschen von 2 g, die einmal täglich aufgetragen wurden.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter oraler Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In dermalen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Minischweinen für bis zu neun Monaten war die systemische Exposition gegenüber Trifaroten sehr gering und lag im Allgemeinen unter der Bestimmungsgrenze. Es kam zu keinen systemischen Wirkungen und der einzige nennenswerte Befund bestand aus einer reversiblen Hautreizung an den Applikationsstellen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien war die orale Verabreichung von Trifaroten an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese bei Expositionen (AUC) teratogen und embryotoxisch, die 1.614- bis 18.245-mal bzw. 800- bis 4.622-mal höher waren als jene, die beim Menschen bei der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von 2 g beobachtet werden.

Trifaroten war bei Ratten und Kaninchen bei systemischen Expositionen, die dem 534- bzw. 98-Fachen der Expositionen entsprachen, die bei Menschen beobachtet werden, nicht teratogen.

Trifaroten hatte bei Ratten bis zu den höchsten getesteten oralen Dosen, die systemischen Expositionen (AUC) entsprachen, die 595- bis 1.877-mal höher waren als jene, die beim Menschen beobachtet werden, keine Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung.

Oral verabreichtes Trifaroten zeigte bei Ratten bei Expositionen, die etwa dem 1.754-Fachen (männliche Ratten) und dem 1.877-Fachen (weibliche Ratten) von jener der 2-g-Dosis beim Menschen entsprachen, keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität. Nach oraler Verabreichung an Hunde kam es jedoch ab der niedrigsten getesteten Dosis von 0,2 mg/kg/Tag, die einer 1.170-mal höheren systemischen Exposition als der beim Menschen beobachteten entsprach, zu einer *Keimzelldegeneration* mit pyknotischen/apoptotischen Keimzellen. Alle Tiere mit diesem Befund zeigten auch *Hypospermatogenese und Debris in den Epididymiden*. Diese Befunde hatten sich nach 8 Wochen nicht vollständig zurückgebildet, was auf eine ausgedehnte und möglicher-

weise chronische Wirkung hinweist. Da diese Wirkungen auch bei den niedrigsten getesteten Dosen beobachtet wurden, ist die Relevanz dieser Befunde für niedrigere Dosen nicht bekannt.

Studien mit oraler Verabreichung an Ratten haben gezeigt, dass Trifaroten und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Allantoin
Simulgel 600 PHA (Poly[prop-2-enamid-co-natrium-2-methyl-2-(prop-2-enamido)propan-1-sulfonat], Heptamethylnonan, Polysorbat 80 (E433), Sorbitanoleat)
Cyclomethicon
Ethanol 96%
Phenoxyethanol (Ph. Eur.)
Propylenglycol (E1520)
Mittelkettige Triglyceride
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: innerhalb von 6 Monaten verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube [5 g]
Weiße Laminattuben aus Low-Density-Polyethylen (LDPE)/Aluminium (Al)/High-Density-Polyethylen (HDPE) mit einem weißen Tubenkopf aus High-Density-Polyethylen (HDPE) und einem weißen Verschluss aus Polypropylen (PP).

Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem [15 g, 30 g, 75 g]
Weiße gasfreie Flasche aus Polypropylen (PP)/High-Density-Polyethylen (HDPE), verschlossen mit einem weißen Pumpspender aus Polypropylen (PP) und einer weißen Verschlusskappe aus Polypropylen (PP).

Packungsgrößen: 1 Tube mit 5 g; 1 Flasche mit 15 g, 30 g oder 75 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Düsseldorf
Telefon: (0800) 5 88 88 50
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203224.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung [lokale Therapie der *Acne vulgaris* im Gesicht und/oder am Rumpf bei Patienten ab 12 Jahren, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.