

16. december 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Selesyn, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29446

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Selesyn

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 mikrogram

1 ampul med 2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 0,333 mg natriumselenitpentahydrat, svarende til 100 mikrogram selen.

50 mikrogram/ml

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 0,167 mg natriumselenitpentahydrat, svarende til 50 mikrogram selen.

1 hætteglas med 10 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 1,67 mg natriumselenit-pentahydrat, svarende til 500 mikrogram selen.

1 hætteglas med 20 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 3,33 mg natriumselenit-pentahydrat, svarende til 1.000 mikrogram selen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

pH-værdi: 6,5-7,7.

Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Behandling af klinisk dokumenteret selenmangel, der ikke kan kompenseres for gennem kosten.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

Individiel dosering.

Patienter med klinisk dokumenteret selenmangel, der ikke kan kompenseres for gennem kosten:

100 mikrogram selen daglig; ved kortvarig behandling kan den daglige dosis øges op til 300 mikrogram selen, svarende til

* 1 ampul eller op til 3 ampuller Selesyn 100 mikrogram injektions-/infusionsvæske, opløsning, eller
* 2 ml eller op til 6 ml Selesyn 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Behandlingen bør fortsætte, indtil normalisering af selenniveauet (se nedenfor) er opnået. Det anbefales, at der regelmæssigt udføres kontrol af selenniveauet med passende mellemrum.

Ved behandling af svær selenmangel, såsom SIRS/sepsis, kan en tilbagevenden til normalt selenniveau muligvis kun nås, hvis der administreres høje doser selen på op til 1.000 mikrogram/dag, midlertidigt op til 2.000 mikrogram/dag, svarende til

* (op til) 1 hætteglas Selesyn injektions-/infusionsvæske, opløsning = 20 ml (1.000 mikrogram)
* (op til) 2 hætteglas Selesyn injektions-/infusionsvæske, opløsning = 40 ml (2.000 mikrogram).

Anvendelse af høje doser bør begrænses til 14 dage og omhyggelig overvågning er påkrævet i disse tilfælde. Selen-plasmakoncentrationer fra 80 til 120 mikrogram/l (i fuldblod 100 til 140 mikrogram/l) er forelagt som værende tilstrækkelige hos mennesker. Ved niveauer over normalt selenniveau skal dosis nedsættes. Den nedre toksicitetsgrænse er henholdsvis 900 mikrogram/l i plasma og 1.000 mikrogram/l i fuldblod.

Behandlingsvarigheden fastsættes af den ansvarlige læge.

Pædiatrisk population

Selesyns sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Særlige populationer

Da doseringen bestemmes ud fra måling af det faktiske selenindhold i patientens blod, er der ingen anbefalinger vedrørende dosisreduktion hos særlige patientpopulationer, f.eks. patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

**Administration**

Selesyn skal administreres som en intramuskulær eller intravenøs injektion. Skal håndteres under absolut aseptiske forhold.

For Selesyn injektions-/infusionsvæske, opløsning 50 mikrogram/ml, 10 ml (500 mikrogram) og 20 ml (1.000 mikrogram) skal det overskydende lægemiddel i hætteglasset kasseres.

Selesyn kan injiceres ufortyndet, eller det kan fortyndes i normale volumenerstatningsopløsninger før injektion, se også pkt. 4.4 og 6.6.

Hvis Selesyn skal administreres som tillæg til normale volumenerstatningsopløsninger ved fuldstændig parenteral ernæring, skal der sikres en daglig dosis på 100 mikrogram selen (svarende til 1 ampul Selesyn 100 mikrogram injektions-/infusionsvæske, opløsning).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for natriumselenitpentahydrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Selenose.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selesyn kan fortyndes i normale volumenerstatnings-opløsninger før injektion, se også pkt. 4.2.

Det anbefales, at der regelmæssigt udføres kontrol af selenniveauet i plasma eller fuldblod med passende mellemrum.

Selesyn 100 mikrogram injektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 2 ml ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Selesyn 50 mikrogram/mlinjektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 35,70 mg eller 71.39 mg natrium pr. hætteglas med 10 ml eller 20 ml, svarende til 1,8 % eller 3,6 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af

2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I tilfælde af parenteral administration som et additiv til infusionsvæsker skal man være omhyggelig for at undgå nonspecifikke udfældninger. pH-værdien må ikke falde til under 7,0. Opløsningen må ikke blandes med reducerende stoffer (f.eks. C-vitamin), da der kan forekomme udfældning af elementært selen. Elementært selen er uopløselig i et vandigt medium og er derfor ikke biotilgængelig.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data vedrørende brugen af natriumselenit hos gravide kvinder. Dyrestudier er utilstrækkelige.

Der forventes ingen bivirkninger af natriumselenit på graviditeten eller hos det ufødte barn, forudsat, at det anvendes ved tilfælde med påvist selenmangel.

Amning

Selen udskilles i modermælk, men der forventes ikke påvirkning af den/det ammende nyfødte/spædbarn ved brug af terapeutiske doser af Selesyn.

Fertilitet

Der findes ingen tilgængelige kliniske data vedrørende selens virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Selesyn påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet under kliniske studier med natriumselenit og/eller efter markedsføring, og er inddelt i henhold til følgende frekvenser:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (≤ 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

|  |  |
| --- | --- |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | **Ikke kendt**  Lokal smerte på administrationsstedet efter indgift i musklen |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn på akut overdosering er hvidløgsånde, træthed, kvalme, diarré og mavesmerter. I tilfælde med kronisk overdosering kan væksten af negle og hår blive påvirket, og det kan føre til perifer polyneuropati.

Selenniveauet i blodet skal måles og kontrolleres med passende mellemrum. Modforanstaltninger omfatter tvungen diurese eller høje doser C-vitamin. I tilfælde med ekstrem overdosering (1.000 til 10.000 gange den normale dosis) kan det forsøges at fjerne selen ved dialyse. Administration af dimercaprol anbefales ikke, da det forstærker toksiciteten af selen.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 12 CE 02. Sporstof.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Selen er et essentielt sporstof. Hidtil er der blevet identificeret 20 selenproteiner hos gnavere. Hos mennesker er glutathion-peroxidase og selen-bindende selenoprotein P, der er til stede i plasma, identificeret og oprenset. I begge proteiner er selen er bundet til proteiner, i form af aminosyren selenocystein. I dyr blev type I iodinethyronin-5'-deiodinase for nylig karakteriseret som et selenoenzym, som katalyserer omdannelsen af tetraiodthyronin (T4) til det aktive thyroid-hormon triiodothyronin (T3).

Det selenholdige glutathion-peroxidase udgør en del af den antioxidant-beskyttende virkning af pattedyrsceller. Forudsat, at der er en tilstrækkelig mængde substrat, dvs. reduceret glutathion, konverterer glutathion-peroxidase en række forskellige hydroperoxider til de respektive alkoholer. I cellulære og subcellulære modelsystemer kunne det påvises, at integriteten af cellulære og subcellulære membraner i høj grad afhænger af glutathion-peroxidase-systemets gode funktion. Der er blevet hævdet synergistisk virkning med E-vitamin i flere cellulære fraktioner, men det er endnu ikke endegyldigt påvist. Da selen er en del af glutathion-peroxidase, kan det nedsætte lipid-peroxideringshastigheden samt den deraf følgende membranskade. Selens virkning kan dog ikke udelukkende forklares af glutathion-peroxidase-aktiviteten.

Den patofysiologiske relevans af selen-afhængige reaktioner er blevet påvist i undersøgelser af selenmangel hos mennesker og dyr. Det selenholdige glutathion-peroxidase påvirker metabolismen af leukotriener, thromboxaner og prostacykliner. Selenmangel aktiverer og inaktiverer reaktioner i de immunologiske mekanismer, især de uspecifikke cellulære og humorale responser. Selenmangel påvirker aktiviteten af flere leverenzymer. Selenmangel potenserer oxidativ eller kemisk induceret leverskade, samt toksiciteten af tungmetaller, såsom kviksølv og cadmium.

Selenmangel er blevet forbundet med Keshans sygdom, som er en endemisk form for kardiomyopati. Det er også blevet forbundet med Kaschin-Becks sygdom, som er en endemisk osteoartropati, og som forårsager alvorlig misdannelse af leddene.

Klinisk manifesteret selenmangel blev også observeret som følge af langvarig parenteral ernæring og ubalancerede diæter. Kardiomyopati og myopati er observeret hyppigst.

Selenmangel manifesterer sig ved nedsat indhold af selen i fuldblod eller i plasma og af nedsat aktivitet af glutathion-peroxidase i fuldblod, plasma eller trombocytter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration absorberes selenit hovedsageligt fra tyndtarmen. Den intestinale absorption af natriumselenit er ikke reguleret af homeostatiske mekanismer. Den er normalt mellem 44 % og 89 %, men kan i nogle tilfælde være mere end 90 %, afhængigt af koncentrationen af natriumselenit og tilstedeværelsen af ledsagende stoffer. Aminosyren cystein øger absorptionen af natriumselenit.

Natriumselenit er ikke direkte indsat i proteiner. I blodet bliver den største del af selentilførslen optaget i erythrocytterne og reduceres her til hydrogenselenid ved en enzymatisk reaktion. Hydrogenselenid fungerer som et centralt selen-lager både for udskillelse og for den specifikke indsættelse af selen i selenoproteiner. Det reducerede selen er bundet til plasmaprotein, der migrerer ind i leveren og i andre organer. Den sekundære transport i plasma fra leveren ind i målvæv, der syntetiserer glutathion-peroxidase, sker sandsynligvis via selenoprotein P, som indeholder selenocystein.

Til dato er yderligere metaboliske processer af biosyntesen af selenproteiner kun fuldt forstået i prokaryoter. I løbet af translationen indsættes selenocystein specifikt i glutationperoxidases peptidkæder.

Eventuelt overskydende hydrogenselenid metaboliseres og omdannes via methylselenol og dimethylselenid til trimethylselenonium-ioner, som er det vigtigste ekskretionsprodukt.

Den totale mængde af selen i den humane organisme er mellem 4 mg og 20 mg. Mennesker udskiller selen med fæces, via nyrerne eller via det respiratoriske system, afhængigt af størrelsen på den administrerede dosis. Selen udskilles hovedsageligt via nyrerne som trimethylselenonium-ioner. Udskillelsen afhænger af selenstatus.

Efter intravenøs eller oral administration er udskillelsesprocessen af selen opdelt i tre faser. Efter oral administration af 10 mikrogram som [75Se] natriumselenit blev 14-20 % af den absorberede selendosis udskilt via nyrerne i løbet af de første 2 uger, mens næsten intet blev udskilt via lungerne og huden. Selenretentionen i hele kroppen faldt i tre faser, med halveringstider på 0,7-1,2 dage i fase 1, 7-11 dage i fase 2 og 96-144 dage i fase 3. Selenkoncentrationen faldt hurtigere i leveren, hjertet og plasma, end i skeletmuskulaturen eller i knoglerne. 12 % af en intravenøs administrerede dosis [75Se] natriumselenit blev udskilt inden for de første 24 timer. Yderligere 40 % blev elimineret med en biologisk halveringstid på 20 dage. Halveringstiden af tredje fase var 115 dage.

Efter oral og intravenøs administration af en fysiologisk dosis [74Se] natriumselenit var ekskretionen direkte sammenlignet: Efter administration af 82 mikrogram selen som natriumselenit blev 18 % af den intravenøse dosis og 12 % af den orale dosis udskilt sammen med metabolisk omsat fysiologisk selen via nyrerne inden for de første 24 timer. Efter denne fase er ekskretionsprocesserne meget ens for begge administrationsformer. Ekskretionen af oralt og parenteralt administreret natriumselenit er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Publiceret litteratur omhandlende toksicitet efter enkelt og gentagne doser af selen og natriumselenit påviser bivirkninger, der ligner dem, der allerede kendes fra erfaringer hos mennesker. Der blev kun fundet reproduktionstoksiske virkninger ved meget høje doser og ingen dokumentation for risiko for teratogene virkninger hos pattedyr ved doser, der ikke er maternelt toksiske. Mutagenicitets- og karcinogenicitetsdata er uklare, med både positive og negative virkninger. Dog er bivirkninger generelt observeret ved koncentrationer over normale fysiologiske niveauer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Saltsyre

**6.2 Uforligeligheder**

I tilfælde af parenteral administration som et additiv til infusionsvæsker skal man være omhyggelig for at undgå nonspecifikke udfældninger. pH-værdien må ikke falde til under 7,0. Opløsningen må ikke blandes med reducerende stoffer (f.eks. C-vitamin), da der kan forekomme udfældning af elementært selen. Elementært selen er uopløselig i et vandigt medium og er derfor ikke biotilgængelig, se også pkt. 4.5.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Til engangsbrug.

Anvendes umiddelbart efter åbning. Resterende opløsning kasseres efter indgift.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

100 mikrogram

Glas-ampul med 2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 5, 10 og 50 stk.

50 mikrogram/ml

Hætteglas af glas med chlorobutyl gummipropper, med 10 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning (= 500 mikrogram).

Pakningsstørrelser: 2, 10 og 50 (5×10) stk.

Hætteglas af glas med chlorobutyl gummipropper, med 20 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning (= 1.000 mikrogram).

Pakningsstørrelser: 2, 10 og 50 (5×10) stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Selesyn er blandbart med normale volumenerstatningsopløsninger til infusion såsom fysiologisk saltvandsopløsning, glucoseopløsning og elektrolytopløsning.

Af hensyn til sikkerheden skal alle slags opløsninger kontrolleres for uspecifikt bundfald efter blanding med Selesyn.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosyn Arzneimittel GmbH

Schorndorfer Str. 32

70734 Fellbach

Tyskland

**Repræsentant**

Pharma Nord ApS

Tinglykke 4-6

6500 Vojens

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

100 mikrogram: 54740

50 mikrogram/ml: 54741

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. december 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. december 2021