

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning
Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ampull (2ml) injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller:
0,333 mg natriumselenit pentahydrat, vilket motsvarar 100 mikrogram selen

Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 0,167 mg natriumselenit pentahydrat vilket motsvarar 50 mikrogram selen.

En 10 ml injektionsflaska med injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller:
1,67 mg natriumselenit pentahydrat vilket motsvarar 500 mikrogram selen.

En 20 ml injektionsflaska med injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller:
3,33 mg natriumselenit pentahydrat vilket motsvarar 1000 mikrogram selen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös injektions-/infusionsvätska

pH-värde: 6,5 - 7,7
Osmolalitet: 270 - 330 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av kliniskt bevisad selenbrist som inte kan kompenseras via födointag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Individuell dosering.

Patienter med kliniskt bevisad selenbrist som inte kan kompenseras via näringsintag.

100 mikrogram selen dagligen, för korttidsbehandling kan den dagliga dosen ökas upp till 300 mikrogram selen vilket motsvarar:

- 1 ampull eller upp till 3 ampuller Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning eller
- 2 ml eller upp till 6 ml Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning.

Behandlingen ska pågå tills selennivåerna har normaliserats (se nedan). Periodisk testning av selennivåerna i lämpliga intervall ska utföras.

För behandling av extrema selenbrister, såsom SIRS/sepsis, kan en återgång till normala selennivåer endast nås med höga doser av selen upp till 1000 mikrogram/dag tillfälligt upp till 2000 mikrogram/dag motsvarande

- Upp till 1 injektionsflaska Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning 20 ml (1000 mikrogram), tillfälligt upp till 2000 mikrogram/dag motsvarande 2 injektionsflaskor Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning, 40 ml (2000 mikrogram).

Användningen av höga doser ska begränsas till 14 dagar och noggrann övervakning krävs i dessa fall. Plasmaselenkoncentrationer från 80 till 120 mikrogram/l, (i helblod 100-140 mikrogram/l,) har föreslagits vara lämpliga för människa. Vid selennivåer över de normala bör dosen minskas. Den undre gränsen för toxicitet är 900 mikrogram/l i plasma respektive 1 000 mikrogram/l i helblod.

Behandlingstidens längd kommer att bestämmas av den ansvarige läkaren.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Selesyn för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Speciella patientgrupper

Eftersom doseringen bestäms genom mätning av patientens faktiska selennivåer i blodet finns det inga rekommendationer gällande dosreducering för särskilda patientpopulationer, t.ex. patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringsätt

Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning ska administreras som en intramuskulär eller intravenös injektion. Borttagning bör ske under strikta aseptiska förhållanden. För Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning 10 ml (500 mikrogram) och 20 ml (1000 mikrogram) måste kvarvarande mängd i injektionsflaskan kastas.

Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning kan injiceras direkt eller utspädd i vanliga volymersättningslösningar före injektion, se även avsnitt 4.4 och 6.6.

Om Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning ska administreras som tillsats till vanliga volymersättningslösningar i total parenteral nutrition måste en daglig dos på 100 mikrogram selen/dag (motsvarande 1 ampull Selesyn 100 mikrogram injektions-/infusionsvätska, lösning) säkerställas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Selenos

4.4 Varningar och försiktighet

Selesyn kan spädas i vanliga volymersättningslösningar före injektion, se även avsnitt 4.2. Periodisk testning av selennivåerna i lämpliga intervall rekommenderas.

Selesyn innehåller natrium

Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull, det vill säga är i stort sett natriumfritt.

Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller upp till 35,70 mg respektive 71,39 mg natrium i varje injektionsflaska med 10 ml respektive 20 ml. Detta motsvarar 1,8 % respektive 3,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid parenteral administrering som en tillsats till infusionslösningar måste försiktighet vidtas för att undvika ospecifika fällningar. PH-värdet får inte understiga 7,0. Lösningen får inte blandas med reduktionsmedel (t.ex. C-vitamin) eftersom en utfällning av elementärt selen kan inträffa. Elementärt selen är olöslig i ett vattenhaltiga media och är därför inte biotillgängligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användningen av natriumselenit hos gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga.

Inga negativa effekter av natriumselenit på graviditeten eller det ofödda barnet förväntas, under förutsättning att det används vid bevisad selenbrist.

Amning

Selen utsöndras i bröstmjölk, men vid terapeutiska doser av Selesyn injektions-/infusionsvätska, lösning förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgänglig gällande vilken roll selen har för fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Selesyn har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningstabell

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier med natriumselenit och/eller efter att produkten kommit ut på marknaden och klassificeras efter följande biverkningsfrekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd effekt: Lokal smärta vid administreringsstället efter intramuskulär användning.
--	---

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken på en akut överdos är vitlöksdoftande andedräkt, trötthet, illamående, diarré och buksmärtor. Vid kronisk överdosering kan tillväxten av naglar och hår påverkas och det kan leda till perifer polyneuropati.

Blodnivåerna bör mätas och kontrolleras i lämpliga intervall. Behandlingen inkluderar forcerad diures eller höga doser av vitamin C. Vid extrema överdosering (1000–10000 gånger den normala dosen) kan

man försöka eliminera selenit genom dialys. Administrering av dimercaprol är inte tillrådligt eftersom det ökar toxiciteten av selen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: spårämnen, ATC-kod: A12CE02

Selen är ett essentiellt spårämne. Hittills har 20 selenoproteiner identifierats hos gnagare. Hos människa, har glutathionperoxidas och selenbindande selenoprotein P, som är närvarande i plasma, identifierades och renades. I båda proteinerna är selen bundet till proteiner i form av aminosyran selenocystein. I djur har typ I iodinethyronine-5'-deiodinase nyligen karaktäriseras som ett selenoenzym vilket katalyserar omvandlingen av tetraiodtyronin (T4) till triiodtyronin (T3), det aktiva sköldkörtelhormonet.

Selen-innehållande glutathionperoxidas är en del av den antioxiderande skyddsmekanismen av däggdjurscellen. Under förutsättning att det finns tillräcklig mängd av substratet, det vill säga av reducerat glutathion, omvandlar glutathionperoxidas ett antal olika hydroperoxider till respektive alkoholer. Det kunde påvisas i cellulära och subcellulära modellsystem att integriteten av cellulära och subcellulära membran beror till stor del på det utmärkta läget i glutathionperoxidassystemet. En synergistisk effekt med vitamin E i flera cellulära fraktioner har påståtts, men ännu inte bevisat. Som en del av glutathionperoxidaset kan selen minska lipidperoxideringshastigheten och den resulterande membranskadan. Däremot kan inte alla effekter av selen enbart förklaras av aktiviteten hos glutathionperoxidas.

Den patofysiologiska betydelsen av selenberoende reaktioner har bevisats i undersökningar av selenbrist hos människa och djur: Seleninnehållande glutathionperoxidas påverkar metabolismen av leukotriener, tromboxaner och prostacykliner. Selenbrist aktiverar och inaktiverar reaktioner av immunologiska mekanismer, i synnerhet icke-specifika cellulära och humoral svar. Selenbrist påverkar aktiviteten av flera leverenzymmer. Selenbrist förstärker oxidativt eller kemiskt inducerad leverskada och toxiciteten av tungmetaller som kvicksilver och kadmium.

Brist på selen har förknippats med en endemisk form av kardiomyopati, Keshan sjukdom. Det har också förknippats med Kaschin-Beck sjukdom, en endemisk osteoartropati, som orsakar en allvarlig missbildning i lederna.

Kliniskt manifesterad selenbrist har också setts som ett resultat av långsiktigt parenteral nutrition och ensidig kost. Kardiomyopati och myopatier observeras oftast.

Selenbrist yttrar sig genom minskade halter av selen i helblod eller i plasma och med minskande verksamhet av glutathionperoxidas i helblod, plasma eller trombocyter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas selenit främst från tunntarmen. Den intestinala absorptionen av natriumselenit regleras inte av homeostatiska mekanismer. Beroende på koncentrationen av natriumselenit och närvaron av relaterade substanser är den vanligtvis mellan 44% och 89%, ibland mer än 90%. Aminosyran cystein ökar absorptionen av natriumselenit.

Natriumselenit infogas inte direkt in i proteiner. I blodet sker den största delen av selentillförseln via upptag av erytrocyterna och reduceras till selenväte genom inverkan av enzymer. Selenväte agerar som en central selenpool både för utsöndring och för det specifika infogandet av selen i selenoproteiner. Det reducerade selenet är bundet till plasmaproteiner som vandrar in i levern och andra organ. Den sekundära plasmatransporten från levern till målvävnaderna vilka syntetiserar glutathionperoxidas sker troligen via selenoprotein P som innehåller selenocystein.

Hittills har ytterligare metaboliska processer av biosyntetiska selenoproteiner endast till fullo förstått i prokaryoter. Under loppet av överföringen är selenocystein specifikt infört i peptidkedjorna av glutathionperoxidas.

Via methylselenol och dimethylselenide metaboliseras eventuellt överskott av selenväte och omvandlas till trimethylselenoniumjoner, den viktigaste utsöndringsprodukten.

Den totala mängden selen som finns i den mänskliga kroppen är mellan 4 mg och 20 mg. Man utsöndrar selen med avföringen, via njurarna eller andningssystemet, beroende på den administrerade dosmängden. Selen utsöndras huvudsakligen i form av trimethylselenonium joner via njurarna. Utsöndringen beror på selenstatusen.

Efter intravenös eller oral administrering är processen av selenutsöndring indelad i tre faser. Efter oral administrering av 10 mikrogram i form av [⁷⁵Se] natriumselenit utsöndrades 14-20% av den absorberade selendosen via njurarna under de första 2 veckorna, medan praktiskt taget ingenting utsöndrades via lungorna och huden. Kvarvarande selen i hela kroppen minskade i tre faser, med halveringstider på 0,7-1,2 dagar i fas 1, 7-11 dagar i fas 2 och 96-144 dagar i fas 3. Selen koncentrationen minskade snabbare i levern, hjärtat och plasman än i skelettmuskulerna eller i benen. Av en intravenös dos av [⁷⁵Se] natriumselenit utsöndrades 12% inom de första 24 timmarna. Ytterligare 40% eliminerades med en biologisk halveringstid på 20 dagar. Halveringstiden i den tredje fasen var 115 dagar.

Utsöndringen efter oral och intravenös administrering av en fysiologisk dos av [⁷⁴Se] natriumselenit kunde direkt jämföras med administrering av 82 mikrogram selen i form av natriumselenit, 18% av den intravenösa dosen och 12% av den orala dosen utsöndrades inom de första 24 timmarna via njurarna, tillsammans med metaboliskt utbytt fysiologisk selen. Efter denna fas är utsöndringsprocessen mycket likartad för båda administreringsformerna. Hos friska försökspersoner är utsöndringen av oralt och parenteralt administrerat natriumselenit jämförbar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den publicerade litteraturen gällande toxicitet vid enstaka och upprepade doser av selen och natriumselenit visar på biverkningar liknande de som redan är kända från erfarenhet hos människor. Reproduktionstoxicitet konstaterades endast i mycket höga doser och inga bevis fanns för risk för teratogena effekter hos däggdjur vid icke-maternellt toxiska doser.

Även om data gällande mutagena och cancerogena egenskaper är ofullständiga, eftersom det inte finns bevis för varken positiva eller negativa effekter, ses de negativa effekterna på dessa endpoints i allmänhet vid koncentrationer över de normala fysiologiska nivåerna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Vid parenteral administrering som en tillsats till infusionslösningar måste försiktighet vidtas för att undvika ospecifika fällningar. PH-värdet får inte understiga 7,0. Lösningen får inte blandas med reduktionsmedel (t.ex. C-vitamin) eftersom en utfällning av elementärt selen kan inträffa. Elementärt selen är olösligt i ett vattenhaltigt medium och är därför inte biotillgängligt, se även avsnitt 4.5.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

För engångsbruk: Används omedelbart efter öppnandet, kvarvarande läkemedel kastas efter administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning 2 ml

Glas ampuller

5, 10 eller 50 ampuller med 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

10 ml (500 mikrogram)

Injektionsflaskor av glas med proppar av klorobutylgummi.

2, 10 eller 50 (5 x 10) injektionsflaskor med 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

20 ml (1000 mikrogram)

Injektionsflaskor av glas med proppar av klorobutylgummi.

2, 10 eller 50 (5 x 10) injektionsflaskor med 20 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Selesyn är blandbar med vanliga volymersättningslösningar för infusion som fysiologisk koksaltlösning, glukoslösning, elektrolytlösning.

Av säkerhetsskäl bör alla typer av lösningar kontrolleras för icke-specifika fällningar efter blandning med Selesyn, se även avsnitt 6.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Strasse 32
70734 Fellbach
Tyskland

Lokal företrädare:

Pharma-Hus AB
Box 8134
SE-163 08 Spånga
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Selesyn 100 mikrogram, injektions-/infusionsvätska, lösning: 51955

Selesyn 50 mikrogram/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning: 51791

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-11-12/2020-02-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-03