



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

selenase® 50 peroral

Wirkstoff: Natriumselenit-Pentahydrat

50 µg Selen in 1 ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Trinkampulle zu 1 ml enthält als Wirkstoff 50 µg reines Selen als Natriumselenit-Pentahydrat in 0,9%iger NaCl-Lösung.

Die Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nachgewiesener Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei:

- Maldigestions- und Malabsorptionszuständen,
- Fehl- und Mangelernährung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Täglich 50 µg Selen (entsprechend 1 Trinkampulle selenase® 50 peroral).

Die Einmaldosis (Trinkampulle) wird vom Riegel abgetrennt und durch Abdrücken des Oberteils geöffnet. Dann wird der Inhalt der Ampulle durch Ausdrücken vollständig in die Mundhöhle überführt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Natriumselenit-Pentahydrat oder einen der sonstigen Bestandteile
- Selenintoxikationen.

Zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Punkt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

selenase® 50 peroral darf nicht mit Reduktionsmitteln wie z.B. Vitamin C gemischt werden, da dann eine Ausfällung von elementarem Selen nicht auszuschließen ist. Elementares Selen ist in wässrigem Medium nicht löslich und nicht bioverfügbar. selenase® 50 peroral und Vitamin C können jedoch zeitlich versetzt (mit mind. 1 Stunde Abstand) verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Einschränkungen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bisher nicht bekannt.

4.9 Überdosierung

Anzeichen einer akuten Überdosierung sind knoblauchartiger Atemgeruch, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhö und abdominelle Schmerzen. Bei chronischer Überdosierung wurden Veränderungen des Nagel- und Haarwachstums sowie periphere Polyneuropathien beobachtet.

Als Gegenmaßnahmen kommen Magenspülung, erzwungene Diurese oder hochdosierte Vitamin-C-Gaben in Frage. Bei extremer Überdosierung (1.000–10.000-fach) kann versucht werden, das Selenit durch Dialyse zu eliminieren. Von der Verwendung von Dimercaprol ist abzuraten, da es die Toxizität von Selen steigert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spurenelement-Präparat
ATC-Code: A12CE 02

Selen ist ein essentielles Spurenelement. In Nagetieren sind bisher 20 Selenoproteine identifiziert worden. Beim Menschen nachgewiesen bzw. gereinigt sind Glutathionperoxidase und ein im Plasma gefundenes, Selenoprotein P genanntes Selenbindungsprotein. In beiden Proteinen liegt Selen proteingebunden in Form der Aminosäure Selenocystein vor. Im Tier wurde kürzlich die Typ I Jodthyronin-5'-Deiodase als Selenenzym charakterisiert. Die Jodthyronin-Deiodase wandelt auch beim Menschen in der Schilddrüse, Leber und Niere Thyroxin (T_4) in Trijodthyronin (T_3), das aktive Schilddrüsenhormon, um. Bei Selenmangel, z. B. bei Phenylketonurie und zystischer Fibrose, konnten erhöhte T_4 -Werte bei gleichzeitig reduziertem T_3 -Spiegel nachgewiesen werden. Durch die Gabe von Natriumselenit normalisiert sich der Schilddrüsenstoffwechsel wieder.

Die selenhaltige Glutathionperoxidase ist Bestandteil des antioxidativen Schutzsystems der Säugetierzelle. In Gegenwart ausreichender Mengen an Substrat, d. h. reduziertem Glutathion, konvertiert die Glutathionperoxidase eine Vielzahl verschiedener Hydroperoxide zu entsprechenden Alkoholen. In zellulären oder subzellulären Modellsystemen wurde gezeigt, dass die Integrität zellulärer und subzellulärer Membranen entscheidend von der Intaktheit des Glutathionperoxidase-Systems abhängt. Synergistisches Wirken mit Vitamin E in verschiedenen Zellfraktionen wird postuliert, ist aber nicht schlüssig nachgewiesen. Selen als Bestandteil der Glutathionperoxidase kann die Lipidperoxidationsrate und daraus resultierende Membranschäden senken. Nicht alle Wirkungen von Selen lassen sich ausschließlich mit der Aktivität der Glutathionperoxidase erklären.

Die pathophysiologische Relevanz der selenabhängigen Reaktionen ist nach Beobachtungen im Selenmangel bei Mensch und Tier belegt: Die selenhaltige Glutathionperoxidase beeinflusst den Leukotrien-, Thromboxan- und Prostazyklinstoffwechsel. Selensubstitution aktiviert Reaktionen der Immunabwehr, insbesondere die unspezifischen,

zellgebundenen und humoralen Reaktionen. Selenmangel beeinflusst die Aktivität einiger Leberenzyme. Selenmangel potenziert oxidativ oder chemisch induzierte Leberschäden sowie die Toxizität von Schwermetallen wie Quecksilber und Cadmium.

Vorkommen und Bedarf

Der Gehalt der Böden und Pflanzen an Selen liegt in Deutschland vergleichsweise niedrig, nicht jedoch der Selengehalt tierischer Nahrung. In Pflanzen liegt Selen überwiegend proteingebunden als Selenomethionin und Selenocystein bzw. -cystin vor. Tierische Nahrung enthält Selenoproteine, die Selenocystein bzw. -cystin enthalten, aber auch noch nicht isolierte niedermolekulare Selenverbindungen. Selenreiche Nahrungsmittel sind Eigelb, Fisch und Fleisch, insbesondere von Huhn und Schwein, sowie Innereien. Die minimal notwendige Selenzufuhr des Menschen hängt ab von der chemischen Form des aufgenommenen Elements und von der Zusammensetzung der Diät, in der es vorliegt. In China wurde experimentell eine Menge von 15–20 µg Selen pro Tag als ausreichend ermittelt, um vor endemischen Selenmangelkrankheiten zu schützen. Der National Research Council (NRC) der USA empfiehlt für Männer eine tägliche Zufuhr von 70 µg Selen, für Frauen von 55 µg Selen. Der NRC stuft früher (bis 1989) Tagesmengen von 50–200 µg Selen als angemessen und unbedenklich ein. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt 30–70 µg Selen täglich.

Die tägliche durchschnittliche Selenzufuhr, zu $\frac{2}{3}$ gedeckt durch die Zufuhr von tierischem Eiweiß, liegt in den alten Bundesländern Deutschlands bei 38 µg für Frauen und 47 µg für Männer. Im Gebiet der neuen Bundesländer wurden hingegen nur Werte von 20–25 µg Selen ermittelt. Die nutritive Selenzufuhr ist in Deutschland nicht immer gedeckt. Das Risiko einer unzureichenden Versorgung mit Selen besteht besonders in Situationen mit erhöhtem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Stillzeit), bei Personen unter Schwermetall- und Oxidanzienbelastung, bei Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) und bei parenteral oder mit besonderen Diäten (z. B. Phenylketonurie) ernährten Personen.

Mangelerscheinungen

Beim Menschen wurden als Selenmangelkrankungen die Keshan-Krankheit, eine endemisch auftretende Kardiomyopathie, und die sogenannte Kaschin-Beck-Krankheit, eine ebenfalls endemisch auftretende Osteoarthropathie mit starker Verformung der Gelenke, beschrieben. Klinisch manifeste Selenmangel wurde auch als Folge von lang dauernder parenteraler Ernährung und von bilanzierten Diäten beobachtet. Dabei traten vor allem Kardiomyopathien und Myopathien der Skelettmuskulatur sowie Verschiebungen des T_3/T_4 -Verhältnisses auf. Epidemiologische Untersuchungen deuten auf eine inverse Korrelation zwischen Blut-Selenspiegeln und der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Kardiomyopathien, Arteriosklerose, Myokardinfarkt) sowie von Tumorerkrankungen (besonders des Ver-

dauungstraktes, der Brust und der Leber) hin. Erniedrigte Plasma-Selenpiegel können vorliegen bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei gastrointestinalen Erkrankungen. Eine suboptimale Selenzufuhr führt bei Mensch und Tier zwar zu einer verminderten Aktivität der Glutathionperoxidase, jedoch nicht zu einer klinisch fassbaren Symptomatik.

Ein Selenmangel kann durch einen erniedrigten Vollblut- oder Plasma-Selenpiegel und durch erniedrigte Glutathionperoxidase-Aktivitäten in Vollblut, Plasma oder Thrombozyten nachgewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natriumselenit wird nicht direkt in Proteine eingebaut. Im Blut wird Selenit hauptsächlich von den Erythrozyten aufgenommen und enzymatisch zu Selenwasserstoff reduziert. Selenwasserstoff dient als zentraler Selenpool für die Ausscheidung und für den gezielten Einbau in Selenoproteine. In dieser reduzierten Form wird Selen an Plasmaproteine gebunden, die in die Leber und andere Organe wandern. Der von der Leber ausgehende plasmatische Sekundärtransport in die Glutathionperoxidase-synthetisierenden Zielgewebe geschieht wahrscheinlich in Form eines Selenocystein-haltigen P-Selenoproteins. Der weitere metabolische Verlauf der Selenoprotein-Biosynthese ist bisher nur in Prokaryonten bekannt. Selenocystein wird dann im Verlauf der Translation spezifisch in die Peptidketten der Glutathionperoxidase eingebaut.

Überschüssiger Selenwasserstoff wird über Methylselenol und Dimethylselenid zum Trimethylselenonium-Ion, dem hauptsächlichsten Ausscheidungsprodukt, metabolisiert.

Selenit wird nach oraler Applikation vorwiegend aus dem Dünndarm absorbiert. Die intestinale Absorption von Natriumselenit ist nicht homöostatisch reguliert. Sie beträgt in Abhängigkeit von der Konzentration und von Begleitsubstanzen zwischen 44 % und 89 %, gelegentlich über 90 %. Die Aminosäure Cystein fördert die Natriumselenit-Absorption.

Die Gesamtmenge an Selen im menschlichen Körper liegt zwischen 4 mg und 20 mg. Die Ausscheidung von Selen erfolgt beim Menschen je nach applizierter Dosis über die Fäzes, über den Urin oder über die Lunge. In erster Linie wird Selen in Form des Trimethylselenonium-Ions renal ausgeschieden. Die Exkretion hängt vom Selenstatus ab.

Die Selenausscheidung nach intravenöser oder oraler Gabe läuft in drei Phasen ab. Bei oraler Gabe von 10 µg in Form von [⁷⁵Se] Natriumselenit wurden in den ersten zwei Wochen 14–20 % der absorbierten Dosis an Selen über den Urin ausgeschieden, während praktisch keine Ausscheidung über die Lunge oder die Haut festgestellt werden konnte. Die Gesamtkörperretention von Selen nahm triphasisch ab mit einer Halbwertszeit von 0,7–1,2 Tagen in der 1. Phase, 7–11 Tagen in der 2. Phase und 96–144 Tagen in der 3. Phase. Die Selenkonzentration nahm in Leber, Herz und Plasma schneller ab als im Skelettmuskel oder in den Knochen. Von einer intravenös verab-

reichten Dosis von [⁷⁵Se] Natriumselenit wurden innerhalb der ersten 24 Stunden 12 % ausgeschieden. Weitere 40 % wurden mit einer biologischen Halbwertszeit von 20 Tagen eliminiert. Die Halbwertszeit der dritten Phase wurde mit 115 Tagen bestimmt.

Bei einem direkten Vergleich zwischen oraler und intravenöser Verabreichung einer physiologischen Dosis an [⁷⁴Se] Natriumselenit wurden nach intravenöser Gabe von 82 µg Selen in Form von Natriumselenit in den ersten 24 Stunden 18 % der Dosis, nach peroraler Gabe 12 % der absorbierten Dosis zusammen mit metabolisch ausgetauschtem Körper-Selen über den Harn ausgeschieden. Danach verläuft die Ausscheidung für beide Applikationsarten gleichartig. Oral und parenteral appliziertes Natriumselenit ist bei gesunden Probanden vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akut toxische Dosis von Natriumselenit in verschiedenen Tierspezies beträgt 4–5 mg/kg Körpergewicht. Beim Menschen sind akute Selenintoxikationen selten beschrieben. Anzeichen einer akuten Überdosierung sind knoblauchartiger Atemgeruch, Müdigkeit, Übelkeit, Diarrhö und abdominelle Schmerzen. Aus Beobachtungen zur chronischen Toxizität von Selen beim Menschen wurde eine maximale sichere tägliche Aufnahme von Selen von 820 µg abgeleitet, während eine Dosierung von bis zu 550 µg pro Tag auch bei empfindlichen Personen als unbedenklich angesehen wird. Als klinische Anzeichen der endemisch auftretenden Selenose werden in China nach täglicher Zufuhr von 3200–6700 µg Selen Haarverlust, Brüchigkeit der Fingernägel, Hautveränderungen und Störungen des Nervensystems beobachtet. Bei verschiedenen Spezies wurde als Symptom der Selenose eine Einschränkung der Reproduktionsfähigkeit aufgrund verringerter Motilität der Spermatozoen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Aufbewahrungszeit beträgt für selenase® 50 peroral 3 Jahre. Da selenase® 50 peroral keine Konservierungsmittel enthält, müssen angebrochene Trinkampullen sofort verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Lösung zum Einnehmen in Trinkampullen aus Kunststoff.

Originalpackung mit 10 Trinkampullen zu 1 ml Lösung.

Originalpackung mit 20 Trinkampullen zu 1 ml Lösung [N 1].

Originalpackung mit 30 Trinkampullen zu 1 ml Lösung [N 1].

Originalpackung mit 50 Trinkampullen zu 1 ml Lösung [N 2].

Originalpackung mit 60 Trinkampullen zu 1 ml Lösung [N 2].

Originalpackung mit 90 Trinkampullen zu 1 ml Lösung.

Originalpackung mit 100 Trinkampullen zu 1 ml Lösung [N 3].

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Straße 32
70734 Fellbach
Tel. (0711) 575 32 00
Fax (0711) 575 32 99
E-Mail: info@biosyn.de
http://www.biosyn.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6445589.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin