

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Plastulen® Duo  
102 mg Eisen(II)-Ionen/0,5 mg Folsäure  
Weichkapseln

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Weichkapsel enthält 304,5–340,0 mg Eisen(II)-sulfat 1 H<sub>2</sub>O (entsprechend 102 mg Eisen(II)-Ionen) und 0,5 mg Folsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1

**3. Darreichungsform**

Weichkapsel  
Schwarz opakfarbene Weichkapsel.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Therapie von Eisenmangelzuständen bei gleichzeitiger Folsäuremangel-Prophylaxe.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet, wird folgende Dosierung empfohlen:

Bei Nüchtereinnahme

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren täglich 1 Weichkapsel.

Bei Bedarf kann die Dosis auf 2 Weichkapseln täglich erhöht werden.

Die Weichkapseln werden unzerkaut geschluckt. Es ist sinnvoll, etwas Wasser oder Fruchtsaft nachzutrinken. Plastulen® Duo sollte nicht zusammen mit Milch, Kaffee oder schwarzem Tee eingenommen werden, da diese die Eisenaufnahme vermindern.

Die Anwendung soll auf nüchternen Magen (etwa ½ bis 1 Stunde vor einer Hauptmahlzeit) erfolgen, da dann die Aufnahme des Eisens in den Körper am höchsten ist.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt. Sie richtet sich nach der Ursache und dem Grad der Erkrankung bzw. dem vorhandenen Eisen- und Folsäuredefizit und nach dem Behandlungsverlauf. Nachdem durch die Behandlung der Eisenwert des Blutes zur Norm zurückgekehrt ist (dies kann bis zu 10 Wochen dauern), ist die Fortsetzung der Behandlung (unter Umständen über 3 bis 6 Monate) zur Auffüllung der Eisenreserve des Körpers zu empfehlen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Eisenkumulation (Hämochromatosen, chronischen Hämolyse)
- Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämien, Bleianämien, Thalassemien)
- Megaloblastenanämie infolge isolierten Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels (z.B. infolge Mangels an Intrinsic-Faktor) ohne gleichzeitige Vitamin B<sub>12</sub>-Therapie. Bei Megaloblastenanämie unklarer Genese muss vor Therapiebeginn ein eventueller Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ausgeschlossen werden
- Kinder unter 12 Jahren

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um das Risiko einer möglichen Eisenüberdosierung zu vermeiden, ist besondere Vorsicht geboten, falls diätetische oder andere Eisensalz-Ergänzungen verwendet werden.

Bei entzündlichen Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut strenge Indikationsstellung und ggf. sorgfältige Überwachung.

Hinweise für bestimmte Patientengruppen

Auch bei lebensbedrohlicher Megaloblasten-Anämie muss wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen vor Therapiebeginn die Diagnose eines evtl. Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels ausgeschlossen werden (Sicherstellung von Serum- und Erythrozyten-Proben und Bestimmung des Vitamin B<sub>12</sub>-Gehalts).

Bei Kindern sollte die Dosierung einer Eisensubstitution dem Körpergewicht angepasst werden. Plastulen® Duo ist daher für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren nicht vorgesehen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eisensalze vermindern die Resorption von Tetracyclinen, Penicillamin, Levodopa und Methylropa.

Eisensalze beeinflussen die Resorption von Chinolon-Antibiotika (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin).

Eisensalze vermindern die Resorption von Thyroxin bei Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Thyroxin erhalten.

Die Resorption von Eisen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin, Antacida (Ca-, Mg-, Al-Salze) sowie Calcium- und Magnesium-Ergänzungspräparaten herabgesetzt.

Die gleichzeitige Einnahme von Eisensalzen mit nichtsteroidalen Antirheumatika kann die Reizwirkung des Eisens auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes verstärken.

Eisenbindende Substanzen wie Phosphate, Phytate oder Oxalate sowie Milch, Kaffee und Tee hemmen die Eisenresorption.

Plastulen® Duo sollte nicht innerhalb der folgenden 2–3 Stunden nach der Verabreichung einer der oben genannten Substanzen eingenommen werden.

Zusammen mit Fluorouracil verabreicht können hohe Dosen Folsäure zu schweren Durchfällen führen.

Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine kontrollierten Studien zu einer Anwendung von Plastulen® Duo in der Schwangerschaft vor. Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Berichte über unerwünschte Wirkun-

gen nach Einnahme oraler Eisenpräparate in therapeutischen Dosierungen zur Behandlung von Anämien in der Schwangerschaft sind bisher nicht bekannt. Schädigungen des Feten und Aborte wurden bei Eisenintoxikationen beobachtet. Eisenpräparate sind nur unzureichend im Tierversuch auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft (s. Pkt. 5.3).

Eine Behandlung mit Plastulen® Duo sollte daher nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und die höhere Dosierung von 2 Weichkapseln pro Tag nicht über einen längeren Zeitraum verordnet werden.

Stillzeit

Plastulen® Duo sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

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

Keine besonderen Hinweise.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen (z.B. als Erythem, Pruritus, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Störungen, Verstopfung. Die während der Behandlung auftretende Dunkelfärbung des Stuhls ist ohne Bedeutung.

Hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.), partiell hydriertes Sojaöl (DAB) und Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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: <http://www.bfarm.de>*

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Intoxikation

Die akute Eisenvergiftung ist bei Kindern unter 5 Jahren eine der häufigsten Vergiftungen. Bei Erwachsenen erfolgt die Einnahme toxischer Mengen von Eisensulfat nur selten und gewöhnlich in suizidaler Absicht. Die durchschnittliche letale Dosis liegt bei etwa 200–300 mg Eisen pro kg Körpergewicht,

die toxische Dosis bei etwa  $\frac{1}{10}$  dieser Werte. Bei Kleinkindern können ab 1 g Eisensulfat schwere Vergiftungserscheinungen auftreten.

Bei der akuten Eisenvergiftung werden gewöhnlich 4 Phasen beobachtet:

- Phase I: Binnen 10 Minuten bis zu 3 Stunden nach Einnahme Auftreten einer hämorrhagischen Gastroenteritis, in schweren Fällen mit Kreislaufkollaps, Schock bis hin zum Koma. Etwa ein Viertel aller Todesfälle erfolgt in dieser Phase.
- Phase II: Nach 4–6 Stunden tritt eine erhebliche allgemeine Verbesserung ein, die bis zu 24 Stunden, z.T. auch endgültig anhalten kann.
- Phase III: Nach 12–48 Stunden plötzliches Auftreten eines Schockzustands mit metabolischer Azidose und Oligurie, häufig auch Ikterus und ZNS-Symptome (Krampfstörungen, Somnolenz, Koma), am 2.–4. Tag von einer hepatischen Nekrose gefolgt. Die Mehrzahl aller Todesfälle tritt in dieser 3. Phase auf.
- Phase IV: Nach 3–4 Tagen gewöhnlich rasches Abklingen der Symptomatik. Spätfolgen (Magenstrikturen, Pylorusstenose) treten selten in den nächsten Wochen, vereinzelt auch erst nach einigen Monaten auf.

Nach lang dauernder Einnahme hoher Eisendosen, soweit sie für den individuellen Bedarf nicht erforderlich sind, können chronische Intoxikationen mit dem typischen Erscheinungsbild der Hämochromatose auftreten.

Folsäure-Dosen bis zu 15 mg pro Tag werden gewöhnlich ohne Zeichen einer Toxizität vertragen. Bei höheren Dosen können selten gastrointestinale Störungen, Schlafstörung, Erregung, Depression, und bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie eine Zunahme der Krampfbereitschaft auftreten.

Therapie einer Intoxikation

Eine Röntgenaufnahme zur Feststellung des im Magen befindlichen Eisens kann sinnvoll sein.

Zunächst Magenentleerung (Erbrechen, Spülung) und Gabe eines Eisenbinders (bis 5%ige Natriumbikarbonat- oder Phosphatpufferlösung, Deferoxamin [bindet jedoch kaum 2-wertige Eisenionen], notfalls auch Milch und rohe Eier) sowie symptomatische Therapie bei Schockzuständen, metabolischer Azidose und zerebralen Krampfzuständen. Kontrolle des Serumeisenspiegels und der übrigen Serumwerte. Falls erforderlich, parenterale Gabe von Deferoxamin (ab Serumeisenspiegeln von mehr als 500  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) oder Calcium-trinatriumpentetat (DTPA). Bei Anurie ggf. Hämodialyse oder Blutaustauschtransfusion.

Aufgrund einer Folsäure-Überdosierung sind gewöhnlich keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Antianämikum  
ATC-Code: B03 AD03

Eisen wird als Bestandteil des Hämoglobins und anderer eisenhaltiger Proteine und Enzyme (z.B. Cytochromoxidasen, Myoglobin) benötigt. Der Tagesbedarf liegt für Männer, für Frauen nach der Menopause und für Kinder bei etwa 0,5–1 mg Eisen, für jüngere Frauen und Jugendliche bei etwa 1–2 mg, für Schwangere bei etwa 2–5 mg und für Säuglinge und Kleinkinder bei 0,5–1,5 mg. Bei einer durchschnittlichen Resorptionsquote von 10% ist mindestens die 10-fache Menge täglich oral zuzuführen, um den Bedarf zu decken. Beim Erwachsenen finden sich etwa 2,5 g Eisen als Hämoglobineisen, 1 g als Depoteisen, weniger als 0,4 g als Myohämoglobineisen, weniger als 0,2 g als Enzymeisen und etwa 4 mg als Transferrineisen im Organismus.

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure, und zwar als Carrier von  $\text{C}_1$ -Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Rolle für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen. Die in der normalen ungekochten Nahrung verbreitet vorkommenden Folsäure-Polyglutamate werden nach Hydrolyse, Reduktion und Methylierung gut und vollständig resorbiert. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene Bedarfsmenge liegt bei 0,4 mg Nahrungsfolat pro Tag für den gesunden Erwachsenen, entsprechend 0,2 mg Folsäure. Die Empfehlungen für Kinder berücksichtigen die während der Wachstumsphase erhöhten Bedarfsmengen pro kg Körpergewicht. Für Schwangere und für Stillende wird eine Zufuhr von 0,6 mg Nahrungsfolat, entsprechend 0,3 mg Folsäure empfohlen. Präventivmedizinisch wird empfohlen, dass Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, zusätzlich 0,4 mg Folsäure in Form von Supplementen aufnehmen sollten, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Die erhöhte Folsäurezufuhr sollte spätestens 4 Wochen vor der Schwangerschaft beginnen und während des ersten Drittels der Schwangerschaft beibehalten werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen wird mittels des mukosalen Transferins vorzugsweise im oberen Dünndarmbereich bedarfsabhängig resorbiert.  $\text{Fe(II)}$ -Salze sind dort stärker ionisiert und besser bioverfügbar als  $\text{Fe(III)}$ -Salze. Die Resorptionsquote des Nahrungseisens liegt im Mittel bei 5–15%, sie nimmt gewöhnlich bei erschöpften Eisenreserven zu und mit zunehmender Eisenmenge ab. Im Plasma wird Eisen von Plasmatransferrin gebunden, überschüssiges Eisen wird als Ferritin oder Hämosiderin im retikuloendothelialen System gespeichert und bei Bedarf mobilisiert.

Die Plasmaeisen-clearance beträgt etwa 60–120 min, das Maximum des Eiseneinbaus in die Erythrozyten wird mit etwa 80% der resorbierten Eisenmenge nach 10 Tagen erreicht. Aufgrund der Zellmauerung des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Urogenitaltrakts werden täglich etwa 0,01% des Eisenbestandes ausgeschieden. Daraus leitet sich eine biologische Halbwertszeit zwischen 10 und 20 Jahren für Eisen ab, wenn man mögliche Blutverluste nicht berücksichtigt.

Die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Plastulen® Duo wurde mit verschiedenen Methoden untersucht. Untersuchungen mit Hilfe der  $^{59}\text{Fe}$ -Retentionsmethode zeigten, dass Eisen aus Plastulen® Duo zu etwa 5,6% bei Personen mit normalen Eisenreserven und zu etwa 17% bei Personen mit erschöpften Eisenreserven resorbiert wird (dies entspricht etwa 70% bzw. 102% der Resorption aus einer Standard-Vergleichslösung).

Eine im Jahr 1989 gemäß der Bioverfügbarkeitsrichtlinie der American Pharmaceutical Association (AphA-Monographie „Ferrous Sulfate“, Messung des postresorptiven Serumeisenanstiegs im Vergleich zu einem Basis-Tagesprofil) durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 14 Probanden mit normalen Eisenreserven ergab im Vergleich zur Referenz (wässrige Eisensulfatlösung) eine relative Bioverfügbarkeit von 86,6%. Die maximalen Serumspiegelanstiege betragen (Mittelwerte)  $46,32 \pm 38,22\ \mu\text{g}/\text{dl}$  nach 3,57  $\pm 2,06$  Stunden (Referenz  $69,76 \pm 32,59\ \mu\text{g}/\text{dl}$  nach 2,86  $\pm 1,29$  Stunden). Die Ergebnisse belegen eine gute bis sehr gute Bioverfügbarkeit des Eisens aus Plastulen® Duo bei leicht verzögerter Freisetzung.

In einer 1995 durchgeführten Untersuchung an 24 Probanden wurde eine relative Folatbioverfügbarkeit aus Plastulen® Duo von 77% im Vergleich zu einer wässrigen Folsäurelösung ermittelt. Die mittleren Plasmaspiegelanstiege von  $15 \pm 8\ \text{nmol}/\text{l}$  nach 2,6 Stunden (Referenz  $27 \pm 10\ \text{nmol}/\text{l}$  nach 1 Stunde) wiesen ebenfalls auf eine leicht verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe aus Plastulen® Duo hin.

Oral zugeführte Folsäure wird nahezu vollständig resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,6 Stunden erreicht. Die Umverteilung in periphere Kompartimente dauert nach oraler Applikation im Mittel 4–6 Stunden. Folsäure und seine Derivate sind auf alle Gewebe verteilt. Die Gesamtkörpermenge an Folat im menschlichen Organismus liegt zwischen 5 und 10 mg. Hauptspeicherorgan ist die Leber. Die Ausscheidung von Folsäure erfolgt mit Harn, Faeces und Galle, wobei der mit der Galle ausgeschiedene Anteil einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Sowohl die Resorptionsquote als auch die Elimination hängen vom Speicherzustand und der Ernährungslage (Nahrungskarenz) ab. Folsäure tritt in die Muttermilch über; es werden Konzentrationen von etwa 80  $\mu\text{g}/\text{l}$  erreicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei einmaliger bzw. wiederholter Verabreichung ergaben keine Informationen, welche nicht schon in anderen Punkten der Fachinformation/SPC erwähnt werden.

Es gibt keine Hinweise einer potentiellen Mutagenität von Eisen bei Säugetierzellen *in vivo*. Es liegen keine Langzeitstudien für Eisen zum tumor erzeugenden Potential vor. Es liegen keine, dem heutigen Standard entsprechend durchgeführte tierexperimentelle Studien mit Plastulen® Duo bezüglich möglicher Wirkungen von Eisensalzen auf die Fertilität, embryofetale und postnatale Entwicklung vor.

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte für Folsäure zu erwarten. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Folsäure sowie Tierstudien zur Abklärung reproduktionstoxikologischer Eigenschaften liegen nicht vor.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung: Leichtes Magnesiumoxid, Pfefferminzöl, Phospholipide aus Sojabohnen, Rüböl, hydriertes Sojaöl (Ph.Eur.), partiell hydriertes Sojaöl (DAB), gelbes Wachs.  
Kapselhülle: Eisen(II,III)-oxid (E 172), 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd, Gelatine, Glycerol 85%.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blister.  
Originalpackung mit 50 und 100 Weichkapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

STADA GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-259  
Internet: www.stada.de

## 8. Zulassungsnummer

6175567.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

13.05.2005

## 10. Stand der Information

Juli 2017

## 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin