

**Natriumbenzoat Infusionskonzentrat**  
30 mg/ml 100 ml resp. 100 mg/ml 50 ml

**Arzneimittelfachinformation**

**Spezialherstellung**

Dieses Produkt wird von der Spital-Pharmazie Basel für spezielle Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten hergestellt.

**Zusammensetzung**

*Wirkstoff*

Natriumbenzoat PhEur

*Hilfsstoff*

Wasser für Injektionszwecke PhEur

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Infusionskonzentrat, 1 ml enthält:  
Natriumbenzoat 30 mg  
resp.  
Infusionskonzentrat, 1 ml enthält:  
Natriumbenzoat 100 mg

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten [1]**

Notfall-Therapie der Hyperammonämie und der assoziierten Enzephalopathie bei Patienten mit Enzymdefekten des Harnstoffzyklus, in Kombination mit L-Argininhydrochlorid-Lösung.

**Dosierung/Anwendung**

*Kinder [2]*

Bei Neugeborenen (NG) und Kleinkindern unter 20 kg erfolgt die Dosierung von Natriumbenzoat nach Körpergewicht.

Initialdosis i.v. über 90-120 min: 250 mg/kg KG.

Erhaltungsdosis i.v. über 24 h: 250 – 500 mg/kg KG.

*Jugendliche und Erwachsene [2]*

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 20 kg (ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene) wird nach m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dosiert.

Initialdosis i.v. über 90-120 min: 5500 mg/m<sup>2</sup>.

Erhaltungsdosis i.v. über 24 h: 5500 mg/m<sup>2</sup>.

Kinder (NG + Kleinkind) bis 20 kg KG	Dosierung nach kg KG: 250 mg/kg KG
	InfKonz 30 mg/ml: entsprechend 8.3 ml/kg KG InfKonz 100 mg/ml: entsprechend 2.5 ml/kg KG

Jugendliche + Erwachsene ab 20 kg KG	Dosierung nach m <sup>2</sup> KOF: 5500 mg/m <sup>2</sup>
	InfKonz 30 mg/ml: Entsprechend 183 ml/m <sup>2</sup> InfKonz 100 mg/ml: Entsprechend 55 ml/m <sup>2</sup>

*Erhaltungsdosis bei Hämodialyse/ Hämofiltration:*

350 mg/kg KG/ d

Maximale Tagesdosis: 12 g

[2]

*Verdünnung des Infusionskonzentrats:*

Die berechnete Menge an Natriumbenzoat Infusionskonzentrat 30 mg/ml resp. Natriumbenzoat Infusionskonzentrat 100 mg/ml wird vor der Anwendung in der Regel mit 10%iger Glucose Lösung auf eine Konzentration von 10 mg/ml oder weniger verdünnt. [3] (Siehe *Rechnungsbeispiel*)

Bei einer Volumenrestriktion muss das Infusionskonzentrat mindestens im Verhältnis 1:1 mit 10%iger Glucose Lösung verdünnt werden. [4]

Alternativ kann zum Verdünnen auch 5%ige Glucose Lösung oder 0.9%ige NaCl Lösung eingesetzt werden. [4]

*Rechnungsbeispiele:*

1) Kind 5 kg schwer: 250 mg x 5 kg = 1250 mg entspricht 41.7 ml des Infusionskonzentrats 30 mg/ml oder 12.5 ml des Infusionskonzentrats 100 mg/ml

Verdünnung mit Glucose Lösung 10%:  
41.7 ml des Infusionskonzentrats 30 mg/ml in 100 ml Glucose Lösung 10% oder  
12.5 ml des Infusionskonzentrats 100 mg/ml in ≥ 125 ml Glucose Lösung 10%

2) Erwachsene Person mit 1.8 m<sup>2</sup> Körperoberfläche:  
5500 mg x 1.8 m<sup>2</sup> = 9900 mg  
entspricht 99 ml des Infusionskonzentrats 100 mg/ml  
Verdünnung mit Glucose Lösung 10%:  
99 ml des Infusionskonzentrats 100 mg/ml in 1000 ml Glucose Lösung 10%

*Kombination mit L-Argininhydrochlorid (abhängig von der Art des Enzymdefekts)*

Sowohl die Initial- als auch die Erhaltungsdosis sollten in einer Kombination mit L-Argininhydrochlorid-Lösung 1 molar (entspricht 21% bzw. 210 mg/ml) gegeben werden.

Ausnahme: Beim Arginase-Mangel sollte L-Argininhydrochlorid vermieden werden. [2]

Die Initialdosierung von L-Argininhydrochlorid richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 250 (bis 400) mg/kg KG (1.2 bis 1.9 mmol/kg KG) entsprechend 1.2 bis 1.9 ml L-Argininhydrochlorid-Lösung 1 molar/kg KG als Bolus über 90-120 min. Die Erhaltungsdosis beträgt 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)). Maximale Tagesdosis von L-Argininhydrochlorid: 12 g [2, 5]

<sup>1)</sup> Angaben stammen aus der Fachinformation eines Kombinationspräparates (Natriumphenylacetat + Natriumbenzoat)

**Natriumbenzoat Infusionskonzentrat  
30 mg/ml 100 ml resp. 100 mg/ml 50 ml**

Datum:	19.05.15
Seite:	2 von 4
Dokumentennummer:	F11053-V04-B01.doc

**Arzneimittelfachinformation**

Das berechnete Volumen L-Argininhydrochlorid-Lösung 1 molar (210 mg/ml) wird mit mindestens dem 2 bis 5-fachen Volumen 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose Lösung verdünnt verabreicht. Die Endkonzentration der zu applizierenden Lösung soll 100 mg/ml nicht übersteigen [6, 7]

In der Praxis wird in Fällen von zwingender Volumenbegrenzung die L-Argininhydrochlorid-Lösung der gebrauchsfertigen Verdünnung von Natriumbenzoat zugemischt (siehe Abschnitt Sonstige Hinweise/Inkompatibilitäten.) In der Literatur sind dazu keine Kompatibilitätsangaben zu finden; deshalb liegt eine Verabreichung in dieser Form in der ausschliesslichen Verantwortung des verordnenden Arztes.

Die i.v.-Verabreichung von L-Arginin erfolgt zeitlich nach demselben Modus wie Natriumbenzoat: Beginn mit der Initialdosis über 90-120 min, gefolgt von der Erhaltungsdosis über 24 h. [2]

**Verabreichungsart von Natriumbenzoat**

Die i.v.-Verabreichung von Natriumbenzoat wird mittels zentralen Venenkatheters (ZVK) empfohlen. Falls eine Verzögerung durch das Legen eines ZVK lebensbedrohlich ist, kann eine periphere Verabreichung erfolgen. Diese Verabreichungsart kann jedoch Venenreizungen verursachen [3]. Es gibt bislang in der Praxis (vorab in der Pädiatrie) keine Berichte über manifeste Venenschädigungen bei peripherer Verabreichung [8].

Die Umstellung von der akuten i.v.-Therapie auf die Erhaltungstherapie per os erfolgt für jeden Patienten individuell in Absprache mit dem Stoffwechsellisten.

Zur Therapie der Hyperammonämie mit Natriumbenzoat in Kombination mit L-Argininhydrochlorid sind die entsprechenden Notfallblätter der Abteilung Stoffwechselerkrankungen UKBB sowie der Abteilung für Endokrinologie des USB zu beachten!

**Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Natriumbenzoat.

**Warnhinweise und  
Vorsichtsmassnahmen [1, 3] <sup>1)</sup>****Konzentrat nur verdünnt infundieren!****Relative Kontraindikationen**

Natriumbenzoat Infusionskonzentrat sollte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Erkrankungen, die im Zusammenhang stehen mit erhöhter Natriumretention, z.B.

dekompensierte Herzinsuffizienz, Ödeme, Niereninsuffizienz

- Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen
- Peptischen Ulcera
- Leberinsuffizienz
- Hypokaliämie

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Die Initialdosis sollte nicht verdoppelt oder wiederholt werden, da sonst das Toxizitätsrisiko des Arzneistoffs erhöht wird. Es kann zu metabolischer Azidose, Hyperventilation, hyperchlorämischer Azidose kommen.

Folgende Parameter sollen während und nach der Therapie mit Natriumbenzoat überwacht werden:

- Plasmakonzentrationen von Ammoniak, Elektrolyten (v.a. Kalium, Chlorid, Bikarbonat)
- Plasmakonzentration von Glycin
- pH-Wert des Blutes
- Blutgase
- Blutglucose
- Leberenzyme
- Nierenfunktion

Ausserdem sollte auf den neurologischen Status des Patienten, eventuelle Gewebereizungen an der Injektionsstelle und Bildung von Ödemen geachtet werden.

Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf. Eine Prämedikation sollte in Erwägung gezogen werden.

**Wenn ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie erfolgt, soll eine Hämodialyse in Betracht gezogen werden.**

**Interaktionen [3] <sup>1)</sup>****Penicilline**

Penicilline konkurrieren mit der aus Natriumbenzoat und Glycin gebildeten Hippursäure um die aktive Sekretion an den Nierentubuli.

**Probenecid**

Probenecid hemmt den Transport organischer Stoffe in der Niere, u.a. von Hippursäure, wodurch die renale Ausscheidung der Hippursäure beeinflusst werden kann.

**Valproinsäure**

Es wurde berichtet, dass Valproinsäure Störungen des Harnstoffzyklus induzieren kann. Bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen kann es daher zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation kommen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Natriumbenzoat kann dessen Nutzen aufgehoben werden.

**Corticosteroide**

Eine gleichzeitige Therapie mit Corticosteroiden kann zu einem verstärkten Abbau von Körperproteinen führen und die Plasmakonzentration von Ammoniak weiter erhöhen.

<sup>1)</sup> Angaben stammen aus der Fachinformation eines Kombinationspräparates (Natriumphenylacetat + Natriumbenzoat)

**Natriumbenzoat Infusionskonzentrat**  
**30 mg/ml 100 ml resp. 100 mg/ml 50 ml**

Datum:	19.05.15
Seite:	3 von 4
Dokumentnummer:	F11053-V04-B01.doc

**Arzneimittelfachinformation**

**Schwangerschaft und Stillzeit [1]<sup>1)</sup>**

*Schwangerschaft*

Tierexperimentelle Studien zeigten unerwünschte Effekte auf den Fötus, es sind jedoch keine Studien mit Schwangeren vorhanden bzw. es sind keine Studien bei Tieren und Schwangeren verfügbar.

Der potentielle Nutzen für die Mutter muss gegen die potentiellen Risiken des Fötus abgeschätzt werden.

*Stillzeit*

Ob Natriumbenzoat oder dessen Konjugationsprodukte (Hippursäure) in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Aufgrund fehlender Daten ist Vorsicht in der Stillzeit geboten.

**Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden hierzu keine entsprechenden Studien durchgeführt.

**Unerwünschte Wirkungen [1, 3]<sup>1)</sup>**

Häufigkeiten: Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1000), sehr selten (<1/10'000).

*Herz und Gefässe*

Häufig: Hypotension (4%)

*Endokrine resp. Stoffwechsel-Störungen*

Häufig: Hyperglykämie (7%), Hypokaliämie (7%), Hyperammonämie (5%), Metabolische Acidose (4%)

*Gastrointestinale Störungen*

Häufig: Erbrechen (9%), Übelkeit (3%), Diarrhöe (3%)

*Blut- und Lymphsystem*

Häufig: Anämie (4%), Verbrauchskoagulopathie (3%)

*Nervensystem*

Häufig: Epileptische Anfälle (6%), Zerebralödeme (5%), Koma (3%)

*Haut und Unterhautzellgewebe*

Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle (3%)

*Niere und Harnwege*

Häufig: Harnwegsinfektionen (3%)

*Psychiatrische Erkrankungen:*

Häufig: Psychische Störungen (6%),

*Sonstige*

Fieber (5%), Unruhe (3%)

Aufgrund struktureller Ähnlichkeit kann Natriumbenzoat ähnliche Nebenwirkungen verursachen wie Salicylate, z.B. Verschlimmerung peptischer Ulcera, Hyperventilation und respiratorische Alkalose.

Natriumbenzoat kann selten zu erniedrigten Plasma Glycin Konzentrationen (<130 µmol/L) führen und / oder die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen. Unter Therapie mit Natriumbenzoat sollte die Plasma Glycin Konzentration nicht < 100 µmol/L sein.

Benzoatkonzentrationen über 2 mmol/L im Plasma sind toxisch. [2]

**Überdosierung**

*Symptome*

Zu Beginn Unruhe, Verwirrtheit, Kussmaul-Atmung. Später metabolische Azidose mit Anionenlücke, Benommenheit, eventuell auch Cerebralödeme. Im späten Stadium Hypotension und Kreislaufkollaps.

Weiterhin kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Elektrolytverschiebungen (Hypernatriämie und Hyperosmolalität, Hypokaliämie, Hyperchlorämie) kommen. Wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Salicylat sind auch Hyperventilation und respiratorische Alkalose möglich. [1, 3, 9]

*Therapie*

Die Behandlung mit Natriumbenzoat Infusionskonzentrat muss unterbrochen werden.

Eine sorgfältige Überwachung des Patienten, insbesondere seiner Anionenlücke ist angezeigt. Mittel der Wahl ist die Hämodialyse. Falls keine Hämodialyse möglich ist, kann ersatzweise eine Peritonealdialyse oder eine Hämofiltration durchgeführt werden. [3]

**Eigenschaften / Wirkungen [10]**

ATC-Code: A16AX99

*Wirkungsmechanismus*

Natriumbenzoat wird in der Leber mit Glycin zu Hippursäure konjugiert, welche renal eliminiert wird. Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus wird so ermöglicht, den in Körperzellen als Ammoniak anfallenden Stickstoff in Form von Hippursäure auszuscheiden anstatt in Form von Harnstoff.

**Pharmakokinetik [1, 10]**

*Absorption*

Plasmaspitzenpiegel (C<sub>max</sub>) nach 1.5 h

*Distribution*

Es liegen keine Angaben vor.

*Metabolismus*

Natriumbenzoat wird in der Leber mit Glycin zu Hippursäure konjugiert.

*Elimination*

Die Elimination erfolgt renal und zu 80-100% in Form der Hippursäure.

*Kinetik spezieller Patientengruppen:*

*Kinder*

Kinder, die mit Untergewicht und noch nicht vollständig ausgebildeter Leber zur Welt kommen, können Natriumbenzoat nicht ausreichend metabolisieren. Bei diesen Patienten sollte Natriumbenzoat nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

<sup>1)</sup> Angaben stammen aus der Fachinformation eines Kombinationspräparates (Natriumphenylacetat + Natriumbenzoat)

**Natriumbenzoat Infusionskonzentrat  
30 mg/ml 100 ml resp. 100 mg/ml 50 ml**

Datum:	19.05.15
Seite:	4 von 4
Dokumentnummer:	F11053-V04-B01.doc

**Arzneimittelfachinformation***Ältere Patienten*

Es liegen keine Informationen zu dieser Patientengruppe vor. Da die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt, sollten ältere Patienten sorgfältig beobachtet werden.

*Leberinsuffizienz*

Da Natriumbenzoat in der Leber metabolisiert wird, sollte die Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur mit Vorsicht erfolgen.

*Niereninsuffizienz*

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können die aus Natriumbenzoat und Glycin gebildete Hippursäure u.U. nicht genügend renal ausscheiden; sie müssen engmaschig überwacht werden.

**Präklinische Daten [10]**

Natriumbenzoat ist nicht kanzerogen bzw. mutagen und weist kein reproduktionstoxisches Potential auf.

**Sonstige Hinweise [3, 11]***Hinweise für die Handhabung*

Der Lösung dürfen generell keine anderen Infusionslösungen oder Medikamente zugemischt werden. In Fällen zwingender Volumenbegrenzung können in der Verantwortung des behandelnden Arztes Natriumbenzoat und L-Argininhydrochlorid zur Verabreichung in Glucose 10% gemischt werden (siehe Dosierung/Anwendung resp. Inkompatibilitäten).

Die Therapie mit Natriumbenzoat Infusionskonzentrat kann mittels Hämodialyse unterstützt werden; hohe Plasmaspiegel von Ammoniak können damit in kurzer Zeit gesenkt werden.

Die Erhaltungstherapie der Hyperammonämie wird anschliessend an die intravenöse Verabreichung von Natriumbenzoat und L-Argininhydrochlorid in der Akutphase mit der Natriumbenzoat Trinklösung in Kombination mit L-Arginin (pulvis per os, SAP-Nr. 9123693) fortgesetzt.

*Inkompatibilitäten*

Natriumbenzoat ist inkompatibel mit sauer reagierenden Stoffen, Calcium-, Schwermetall- und Eisensalzen. Es kann beim Mischen zu Ausfällungen kommen.

Zur Kompatibilität mit anderen Substanzen liegen keine Daten vor. Daher sollten diese bei Bedarf separat verabreicht und nicht der gebrauchsfertigen Lösung zugemischt werden.

Es liegen keine Kompatibilitätsprüfungen vor betreffend Natriumbenzoat und L-Arginin. Jedoch haben Erfahrungen in der Praxis bislang keine Hinweise auf sichtbare Inkompatibilitäten einer Mischung von Natriumbenzoat plus L-Arginin in Glucose 10% ergeben. (Siehe Abschnitt Dosierung / Anwendung.)

*Haltbarkeit*

Natriumbenzoat Infusionskonzentrat darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Natriumbenzoat Infusionskonzentrat ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt (Single use) und darf nach Anbruch nicht mehr verwendet werden.

Nach Verdünnung muss die gebrauchsfertige Lösung bei Raumtemperatur gelagert innerhalb von 24 Std. aufgebraucht werden.

*Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.  
Den Behälter fest verschlossen halten.

**Zulassungsvermerk**

Entfällt.

**Packungen**

Natriumbenzoat Infusionskonzentrat 30 mg/ml 100 ml  
Natriumbenzoat Infusionskonzentrat 100 mg/ml 50 ml

**Hersteller/ Vertrieb**

Spital-Pharmazie USB / 4031 Basel

**Stand der Information**

02/2015

Auf Anfrage gibt die Spital-Pharmazie gerne über die zur Erstellung verwendete Literatur Auskunft.

**Diese Fachinformation darf ohne ausdrückliche Genehmigung des Autors nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden.**

<sup>1)</sup> Angaben stammen aus der Fachinformation eines Kombinationspräparates (Natriumphenylacetat + Natriumbenzoat)