1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CAFEINE STEROP 250mg/1ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 1ml contient 250mg de caféine anhydre.
Excipient à effet notoire : benzoate de sodium (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (*Sterile concentrate*).
Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des céphalées post-durales (c'est-à-dire provoquées par une anesthésie spinale).
Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 15 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
250mg à maximum 500mg de caféine anhydre, soit 1 à 2 ampoules, dans 1 à 2 litres de solution de chlorure de sodium 0,9% en perfusion intraveineuse sur une période de 1 à 2 heures. Une deuxième dose peut être administrée 4 à 8h après la dose initiale si nécessaire.

La dose unitaire maximale de caféine anhydre est de 500mg, soit 2 ampoules.
La dose journalière maximale de caféine anhydre est de 1g.

La durée de traitement sera la plus courte possible jusqu'à disparition des symptômes et sera déterminée en fonction de l'état de santé du patient et des autres médications qui lui sont administrées.

Population pédiatrique
- Enfants de plus de 15 ans: maximum 250mg de caféine anhydre, soit 1 ampoule, dans 1 à 2 litres de solution de chlorure de sodium 0,9% en perfusion intraveineuse sur une période de 1 à 2 heures.
La dose unitaire maximale de caféine anhydre est de 250mg, soit 1 ampoule.

- Enfants de moins de 15 ans: l'utilisation de CAFEINE STEROP 250mg/1ml est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans (voir la rubrique 4.3).

Mode d'administration
CAFEINE STEROP 250mg/1ml doit être administrée uniquement par voie intraveineuse.
CAFEINE STEROP 250mg/1ml doit être diluée avant administration dans une solution de chlorure de sodium 0,9%. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la caféine, à d'autres xanthines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 15 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La prudence est recommandée en cas de :

- Maladie cardiaque sévère, car de fortes doses de caféine peuvent augmenter le risque de tachycardie ou d'extra-systoles, ce qui peut conduire à une insuffisance cardiaque.
- Troubles d'anxiété (y compris agoraphobie et attaques de panique), car il y a un risque d'augmentation de l'anxiété, de nervosité, de peur, de nausées, de palpitations, d'agitation, et de tremblements.
- Insuffisance hépatique, car la demi-vie de la caféine peut être prolongée et conduire à un surdosage.
- Hypertension ou insomnie, qui peuvent être potentialisées.

- Chirurgie cardiaque : Étant donné son éventuel potentiel arythmogène, il est généralement recommandé d'éviter d'administrer de la caféine à des patients souffrant d'arythmie cardiaque symptomatique et/ou de palpitations, ainsi que durant les premiers jours ou les premières semaines suivant un infarctus aigu du myocarde.

- La caféine pouvant augmenter la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine, son administration n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique.

- La caféine peut interférer de manière modérée avec certains tests de laboratoires parmi lesquels :

- La recherche des acide vanilmandélique et hydroxy-5 indolacétique, dont les concentrations urinaires sont augmentées en cas de phéochromocytomes et de neuroblastomes.
- Le glucose sanguin : qui peut être augmenté. La tolérance au glucose peut être diminuée chez les patients diabétiques.

- La consommation excessive de caféine doit être évitée lors d'un traitement avec ce médicament.

- Ce médicament contient 300 mg de benzoate de sodium par ml (1 ampoule).

- Ce médicament contient 48 mg de sodium par ml (1 ampoule), ce qui équivaut à 2,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

D'une manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou prolongée, ou d'injection d'un volume trop important. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer de site d'injection toutes les 24 heures.

Population pédiatrique
Ce médicament est recommandé aux patients de plus de 15 ans.
Les mises en garde et les précautions d'emploi sont identiques à celles des adultes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- En cas de prise concomitante d'autres médicaments (ou de boissons) contenant de la caféine, ou d'autres médicaments à action stimulante sur le SNC, il se produit une stimulation excessive du SNC provoquant nervosité, irritabilité, insomnie, ou éventuellement des convulsions ou des arythmies cardiaques. Une surveillance étroite du patient est donc recommandée.

- En cas d'administration concomitante de fortes doses de caféine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (y compris la furazolidone, la procarbazine et la sélégiline), il y a un risque d'arythmies cardiaques dangereuses ou d'hypertension sévère dues aux effets indésirables sympathomimétiques de la caféine; l'utilisation concomitante de faibles quantités de caféine peut provoquer de la tachycardie et une faible augmentation de la pression artérielle.

- Autres interactions plus modérées:

- Le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est le principal enzyme impliqué dans le métabolisme de la caféine chez l'homme (voir la rubrique 5.2). Par conséquent, la caféine peut potentiellement interagir avec des substances actives qui sont des substrats du CYP1A2, inhibent le CYP1A2 ou induisent le CYP1A2.

Des doses de caféine plus faibles peuvent s'avérer nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives connues pour diminuer l'élimination de la caféine (par ex. cimétidine et kétoconazole). Des doses de caféine plus élevées peuvent aussi être nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives augmentant l'élimination de la caféine (par ex. phénobarbital, primidone et phénytoïne). En cas de doute sur d'éventuelles interactions, les concentrations plasmatiques de caféine devront être mesurées.

- Le disulfiram: peut diminuer la clearance plasmatique de la caféine, aussi en diminuant son métabolisme. Par conséquent, l'utilisation de la caféine sera évitée chez les patients alcooliques traités par le disulfiram, de manière à prévenir le risque de complication du sevrage alcoolique suite à une stimulation cérébrale et cardio-vasculaire induite par la caféine.

- La caféine peut interférer avec certains tests de laboratoires : voir rubrique 4.4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La caféine traverse le placenta et atteint des concentrations plasmatiques et tissulaires fœtales comparables aux concentrations maternelles.
Il est rapporté qu'une très forte consommation de caféine peut, chez la femme enceinte, augmenter le risque d'avortement spontané et de retard de croissance intra-utérine. De plus, une prise excessive de caféine par la femme enceinte provoque des arythmies fœtales.

Les études sur les animaux ont révélé des effets indésirables sur le foetus (tératogènes, embryocides ou autres). Il n'existe pas d'étude contrôlée chez les femmes. Des études chez les femmes et les animaux ne sont pas disponibles.
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la caféine et de l'acide benzoïque chez la femme enceinte. La capacité d'affecter la reproduction n'est pas connue.

Des études sur l'utilisation de la caféine n'ont pas identifié d'incidence accrue de malformations chez les enfants en bas âge.
Une augmentation des décès à la naissance et la naissance d'enfants de faible poids ont été associées à la caféine, mais pas confirmées.
L'ingestion des hautes doses de caféine (> 300 mg/jour) peut être associée à une plus haute incidence de naissances d'enfants de faible poids.
La consommation de caféine en quantités modérées pendant la grossesse n'est pas associée à des effets tératogènes.

Par conséquent, CAFEINE STEROP 250mg/1ml doit être administré aux femmes enceintes uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le foetus.

Allaitement
La caféine passe dans le lait maternel et peut s'accumuler chez l'enfant; Celui-ci peut montrer des signes de stimulation à la caféine tels qu'hyperactivité et insomnie lorsque la mère consomme plus de 6 à 8 tasses de café par jour.
Il n'y a aucune étude adéquate chez les femmes pour estimer le risque chez les enfants en bas âge lors de l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère doivent être estimés par rapport aux risques potentiels pour l'enfant avant d'administrer ce médicament pendant l'allaitement.

Il est néanmoins préférable que la mère évite la prise concomitante d'autres médicaments contenant de la caféine ou de sources caféïnées.

Fertilité
Pas de données disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de la caféine décrits dans la littérature sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	Insomnie, excitation psychomotrice, convulsions, tremblements.	Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie, arythmie, palpitations.	Indéterminée
Affections vasculaires	Rougeurs excessives, hypertension.	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs gastriques.	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Diurèse.	Indéterminée

En cas d'utilisation prolongée de fortes doses, la caféine provoque une tolérance et une dépendance.

Un arrêt brutal du traitement entraîne les effets indésirables suivants :

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections psychiatriques	Anxiété	Indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête, irritabilité, nervosité.	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges.	Indéterminée
Affections respiratoires	Nez bouché.	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées.	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques	Tension musculaire.	Indéterminée
Troubles généraux	Fatigue inhabituelle.	Indéterminée

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles	Boîte Postale 97 1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes
Les effets de surdosage dépendent de l'importance de celui-ci et peuvent comprendre douleur abdominale ou stomacale, agitation, anxiété, excitation, ou nervosité, confusion ou délire, déshydratation, irrégularité ou accélération du rythme cardiaque, fièvre, mictions fréquentes, maux de tête, hypersensibilité au toucher ou à la douleur, irritabilité, secousses musculaires, nausées et vomissements parfois sanguinolents, bourdonnements d'oreilles, troubles visuels (« flash »), convulsions généralement toni-cloniques.

Traitement
Les cas de surdosage rapportés sont rares.
Le traitement est principalement symptomatique et de soutien.

- Pour diminuer l'absorption (en cas d'intoxication par ingestion):

Induire des vomissements en administrant du sirop d'ipéca ou en pratiquant un lavage gastrique, pour autant que la caféine ait été ingérée à des quantités supérieures à 15 mg/kg de poids corporel, et qu'elle n'ait pas elle-même provoqué de vomissements.
Une administration de charbon activé peut être utile dans les 4 premières heures, pour autant que des précautions soient prises pour minimiser le risque d'absorption ; du sulfate de magnésium purgatif peut aussi être utile.

- Pour augmenter l'élimination :

L'hémofiltration est généralement plus efficace que la dialyse.

- Traitement spécifique :

La stimulation du SNC ou les convulsions seront contrôlées par l'administration de diazépam, de phénobarbital ou de phénytoïne.
La gastrite hémorragique sera traitée par l'administration d'anti-acides et par un lavage salin glacé.

- Le traitement de soutien consistera à maintenir la balance hydro-électrolytique, la ventilation et l'oxygénation du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycho-stimulant de type xanthinique.
Code ATC : N06B-C01.

La caféine est pharmacologiquement semblable aux autres xanthines, telles que la théobromine et la théophylline. Cependant, ces trois agents diffèrent dans l'intensité de leur action sur diverses structures. Les effets de la caféine sur le SNC et le muscle squelettique sont plus grands que ceux d'autres xanthines. Dans tous les autres systèmes, la théophylline a une plus grande activité que la caféine, quoiqu'il soit rapporté dans la littérature que la caféine a un plus grand effet diurétique que la théobromine.
La caféine agit au niveau intra-cellulaire en inhibant compétitivement la phospho-diestérase responsable de l'hydrolyse du 3',5'-AMP cyclique, augmentant ainsi la concentration cellulaire de ce nucléotide, et en interférant avec le métabolisme du calcium.
La plupart des effets de la caféine se traduisent par une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire et ont donc été attribués à son antagonisme sur les récepteurs à l'adénosine.

Effets sur le SNC :
La caféine stimule tous les niveaux du SNC. Ses effets corticaux sont plus légers et de plus courte durée que ceux des amphétamines. À des doses légèrement plus élevées, la caféine stimule les centres vagaux médullaires, vasomoteurs et respiratoires, provoquant de la bradycardie, de la vasoconstriction, et une augmentation de la fréquence respiratoire. Une tolérance aux effets de la caféine sur le SNC peut survenir.

Effets cardio-vasculaires :
La caféine produit un effet inotrope positif sur le myocarde et un effet chronotrope positif au niveau du nœud sino-auriculaire, provoquant des augmentations passagères de la fréquence cardiaque, de la force de la contraction, du débit cardiaque et du travail du cœur. A des doses supérieures à 250mg, les effets vagaux centraux de la caféine peuvent être masqués par une augmentation de la fréquence sinusale ; de la tachycardie, des extrasystoles, ou d'autres arythmies ventriculaires majeures peuvent apparaître.
La caféine provoque une constriction de la vascularisation cérébrale. En revanche, la substance dilate directement les vaisseaux sanguins périphériques, diminuant la résistance vasculaire périphérique. L'effet de cette diminution de la résistance vasculaire périphérique (et probablement celui de la stimulation cardiaque vagale) sur la tension artérielle est compensé par une augmentation du débit cardiaque (et probablement une stimulation de la région vasomotrice médullaire). L'effet global de la caféine sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle dépend de la prédominance de ses effets sur le SNC par rapport à ses effets périphériques. En général, les doses thérapeutiques de caféine n'augmentent que légèrement la tension artérielle.

Autres effets :
La caféine stimule le muscle squelettique volontaire, augmentant la force de la contraction et diminuant la fatigue musculaire. Elle stimule également la sécrétion d'acide gastrique des cellules pariétales. La caféine augmente le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire, et diminue la ré-absorption tubulaire proximale du sodium et de l'eau, occasionnant une diurèse légère. Une tolérance à l'effet diurétique de la caféine peut survenir.
La caféine stimule la glycogénolyse et la lipolyse, mais les augmentations en glucose et en lipides dans le sang sont généralement insignifiantes chez les patients normaux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution
La caféine est rapidement distribuée dans tous les tissus de l'organisme, traversant aisément le placenta et la barrière hémato-méningée. Environ 17% de la substance sont liés aux protéines du plasma. La caféine est excrétée dans le lait maternel, et ce, dans une proportion de 0.52 par rapport à sa concentration sérique.

Biotransformation
Chez l'adulte, la caféine est rapidement métabolisée dans le foie.
L'enzyme CYP1A2 est responsable du métabolisme de plus de 90% de la caféine, la transformant en les trois métabolites: paraxanthine (81,5%), théobromine (10%) et théophylline (5,4%). D'autre part, la majorité de la biotransformation de la caféine en théophylline et en théobromine est assurée par l'enzyme CYP2E1.

Elimination
La caféine a une demi-vie (T½) de 3 à 4 heures chez les adultes.
La caféine et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données autres que celles reprises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211).
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture :
5 ans.

Après la première ouverture de l'ampoule :
Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien et doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

Après dilution :
D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture des ampoules écarte le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Si tel n'est pas le cas, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au-dessus de 15°C.

Une précipitation de la solution peut être observée lors de l'exposition des ampoules à une température inférieure à 15°C. Elle disparaitra en chauffant légèrement l'ampoule.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de 1ml.
Boîtes de 3, 10 ou 100 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le schéma conventionnel d'administration de caféine pour le traitement des céphalées post-durales est sous forme de perfusion dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (1 à 2 litres).

Ne pas utiliser les ampoules dont la solution n'est pas limpide ou contient des particules (voir également rubrique 6.4).

CAFEINE STEROP 250mg/1ml doit être prélevée selon les règles de bonne pratique clinique, de la manière la plus aseptique possible, dans une seringue stérile immédiatement après ouverture de l'ampoule. Une fois préparée, la solution médicamenteuse pour perfusion sera administrée immédiatement.
La solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus en conditions aseptiques durant toute la durée de la perfusion, conformément aux recommandations de bonne pratique clinique ; par ailleurs, il est recommandé d'utiliser, endéans les 24 heures, toute solution médicamenteuse pour perfusion préparée.
A la fin de la procédure de perfusion, tout reste de solution médicamenteuse et tout matériel de perfusion contenant cette solution doivent être éliminés conformément à la réglementation de bonne pratique clinique en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles, Belgique.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE472942

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/2015
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2021

Date d'approbation du texte : 10/2021