1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAFEINE STEROP 250mg/1ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1ml ampul bevat 250mg watervrij cafeïne.
Hulpstof met bekend effect: natriumbenzoaat (E211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (*Sterile concentrate*).
Waterige, heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postdurale hoofdpijn (dit wil zeggen, veroorzaakt door een spinale anesthesie).
Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
250mg tot maximum 500mg watervrij cafeïne, hetzij 1 tot 2 ampullen, in 1 tot 2 liters 0,9 % natriumchloride oplossing als intraveneus infusie gedurende een periode van 1 tot 2 uur. Een tweede dosis mag, indien nodig, 4 tot 8 uur na de startdosis toegediend worden.

De maximale enkelvoudige dosis is 500mg watervrij cafeïne, hetzij 2 ampullen.
De maximale dosis per dag is 1g watervrij cafeïne.

De duur van de behandeling zal zo kort mogelijk zijn tot het verdwijnen van de symptomen en zal bepaald worden naargelang de gezondheidstoestand van de patiënt en de andere geneesmiddelen die hij toegediend krijgt.

Pediatrische patiënten

- Kinderen ouder dan 15 jaar: maximum 250mg watervrij cafeïne, hetzij 1 ampul, in 1 tot 2 liters 0,9 % natriumchloride oplossing als intraveneus infusie gedurende een periode van 1 tot 2 uur.

De maximale enkelvoudige dosis is 250mg watervrij cafeïne, hetzij 1 ampul.

- Kinderen jonger dan 15 jaar: het gebruik van CAFEINE STEROP 250mg/1ml is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 15 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
CAFEINE STEROP 250mg/1ml mag enkel intraveneus toegediend worden.
CAFEINE STEROP 250mg/1ml moet verdund worden vóór toediening in een natriumchloride 0,9% oplossing. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor cafeïne, voor andere xanthines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 15 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voorzichtigheid is geboden in geval van:

- Een ernstige hartaandoening, want sterke doses cafeïne kunnen het risico op tachycardie of extrasystolen verhogen, wat kan leiden tot hartinsufficiëntie.
- Angststoornissen (met inbegrip van agorafobie en paniekaanvallen), want er bestaat een risico op toename van angst, van zenuwachtigheid, van schrik, van misselijkheid, van hartkloppingen, van agitatie en van beven.
- Leverinsufficiëntie, want de halfwaardetijd van cafeïne kan verlengd zijn en leiden tot overdosering.
- Hypertensie of slapeloosheid, die versterkt kunnen worden.

- Hartchirurgie: Omwille van zijn eventueel aritmogeen potentieel, wordt aanbevolen om de toediening van cafeïne te vermijden bij patiënten die lijden aan symptomatische hartaritmie en/of hartkloppingen, evenals tijdens de eerste dagen of de eerste weken na een acuut myocardinfarct.

- Cafeïne kan de maagzuur- en pepsinesecretie verhogen, de toediening ervan is niet aanbevolen bij patiënten met antecedenten van een maagzweer.

- Cafeïne kan matig interfereren met bepaalde laboratoriumtesten, waaronder:

- Het onderzoek vanillylamandelzuur en hydroxy-5 indolazijnzuur, waarvan de concentratie in de urine verhoogd is in geval van feochromocytomen en neuroblastomen.
- Bloedglucose: dat verhoogd kan zijn. De glucosetolerantie bij diabetespatiënten kan verminderd zijn.

- Extreme consumptie van cafeïne moet vermeden worden tijdens een behandeling met dit geneesmiddel.

- Dit geneesmiddel bevat 300 mg natriumbenzoaat in elke ml (1 ampul).

- Dit geneesmiddel bevat 48 mg natrium per ml (1 ampul), overeenkomend met 2,4% van de

- door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

In het algemeen bestaat er een risico op irritatie of necrose op de injectieplaats bij een te snelle of te lange toediening of bij injectie van een te groot volume. Om het risico op tromboflebitis te verminderen, is het aanbevolen om de injectieplaats elke 24 uur te veranderen.

Pediatrische patiënten
Dit geneesmiddel is aanbevolen bij patiënten ouder dan 15 jaar.
De waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik zijn identiek als deze voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Bij gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen (of dranken) die cafeïne bevatten, of van andere geneesmiddelen die het CZS stimuleren, wordt een extreme stimulatie van het CZS teweeggebracht waardoor zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid of eventueel stuipen of hartaritmieën kunnen veroorzaakt worden. Een strikte opvolging van de patiënt is bijgevolg aanbevolen.

- Bij gelijktijdige toediening van hoge doses cafeïne en monoamine-oxidaseremmers (met inbegrip van furazolidone, procarbazine en selegiline) is er een risico op gevaarlijke hartaritmieën of ernstige hypertensie, te wijten aan de ongewenste sympathomimetische nevenwerkingen van cafeïne; het gelijktijdig gebruik van lage doses cafeïne kan tachycardie en een lichte bloeddrukstijging veroorzaken.

- Andere meer gematigde interacties:

- Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het voornaamste enzym dat betrokken is bij de cafeïnestofwisseling bij mensen (zie rubriek 5.2). Daarom kan cafeïne invloed uitoefenen op werkzame stoffen die substraten zijn voor CYP1A2, die CYP1A2 remmen of die CYP1A2 opwekken.

Er zijn misschien lagere doses cafeïne nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen waarvan is gerapporteerd dat ze de cafeïne-eliminatie verminderen (bijvoorbeeld cimetidine en ketoconazol). Ook zijn er misschien hogere doses cafeïne nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die de cafeïne-eliminatie vergroten (bijvoorbeeld fenobarbital en fenytoïne). Wanneer er twijfel bestaat over mogelijke interacties, moeten de cafeïneconcentraties in het plasma worden gemeten.

- Disulfiram: de plasmaklaring van cafeïne kan verminderen, ook door zijn metabolisme te verminderen. Bijgevolg zal het gebruik van cafeïne vermeden worden bij patiënten met alcoholmisbruik die behandeld worden met disulfiram om het risico op complicatie bij alcoholontwenning te voorkomen ten gevolge van een cerebrale en cardiovasculaire stimulatie die door cafeïne geïnduceerd wordt.

- Cafeïne kan interfereren met bepaalde laboratoriumtesten: zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cafeïne gaat door de placenta en bereikt fœtale plasma- en weefselconcentraties gelijkaardig aan deze van de moeder.
Het is gemeld dat een hoge cafeïneconsumptie bij zwangere vrouwen de kans op een spontaan miskraam en op een intra-uteriene groeiachterstand kan verhogen. Bovendien veroorzaakt een extreme cafeïne-inname door de zwangere vrouw fœtale aritmieën.

Dierproeven hebben ongewenste nevenwerkingen op de fœtus aan het licht gebracht (teratogeen, embryocide of andere). Er bestaat geen gecontroleerde studie bij vrouwen. Studies bij vrouwen en bij dieren zijn niet beschikbaar.
Er bestaan geen gegevens over het gebruik van cafeïne en benzoëzuur bij zwangere vrouwen. Het vermogen om de reproductie te beïnvloeden is niet gekend.

Studies over het gebruik van cafeïne hebben geen grotere incidentie van misvormingen bij jonge kinderen geïdentificeerd.
Een stijging van dood bij de geboorte en van de geboorte van kinderen met een laag gewicht werden geassocieerd met cafeïne, maar niet bevestigd.
De inname van hoge doses cafeïne (> 300 mg/dag) kan geassocieerd worden met een grotere incidentie van kinderen met een laag geboortegewicht.
De consumptie van cafeïne in matige hoeveelheden tijdens de zwangerschap wordt niet geassocieerd met teratogene effecten.

Bijgevolg mag CAFEINE STEROP 250mg/1ml enkele aan zwangere vrouwen toegediend worden als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Cafeïne gaat over in de moedermelk en kan opgestapeld worden bij het kind. Het kind kan tekenen van stimulatie door cafeïne vertonen, zoals hyperactiviteit en slapeloosheid als de moeder meer dan 6 tot 8 koppen koffie per dag drinkt.
Er is geen enkele geschikte studie bij vrouwen om het risico bij jonge kinderen in te schatten als dit geneesmiddel tijdens de borstvoeding wordt gebruikt. De mogelijke voordelen voor de moeder moeten afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's voor het kind alvorens dit geneesmiddel tijdens de borstvoeding toe te dienen.

Het is niettemin wenselijk dat de moeder vermijdt om gelijktijdig andere geneesmiddelen die cafeïne bevatten of andere bronnen van cafeïne in te nemen.

Vruchtbaarheid
Geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen van cafeïne, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak (≥ 1/10) ; vaak (≥ 1/100, < 1/10) ; soms (≥ 1/1 000, < 1/100) ; zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; zeer zelden (< 1/10 000) ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Slapeloosheid, psychomotorische excitatie, convulsies, beven.	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, aritmie, hartkloppingen	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen, hypertensie.	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, maagpijn	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Diurese	Niet bekend

Bij langdurig gebruik van hoge doses veroorzaakt cafeïne tolerantie en afhankelijkheid.

Het plots stopzetten van de behandeling veroorzaakt de volgende bijwerkingen:

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Psychische stoornissen	Angst	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, prikkelbaarheid, zenuwachtigheid	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Duizeligheid	Niet bekend
Ademhalingsstelselaandoeningen	Verstopte neus	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Niet bekend
Skeletspierstelselaandoeningen	Spierspanning	Niet bekend
Algemene aandoeningen	ongewone vermoeidheid	niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 Brussel	Postbus 97 1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen
De effecten van overdosering hangen af van de ernst van deze overdosering en kunnen bestaan uit:
buik- of maagpijn, agitatie, angst, opwinding of zenuwachtigheid, verwardheid of delirium, uitdroging, onregelmatige of versnelde hartslag, koorts, frequente mictie, hoofdpijn, overgevoeligheid voor aanrakingen of voor pijn, prikkelbaarheid, spierschokken, misselijkheid en braken – soms met bloed, oorsuizingen, gezichtsstoornissen ("flash"), gewoonlijk tonisch-clonische convulsies.

Behandeling
Gemelde gevallen van overdosering zijn zeldzaam.
De behandeling is hoofdzakelijk symptomatisch en ondersteunend.

- Om de absorptie te verminderen (bij intoxicatie door inslikken):

Braken opwekken en toedienen van ipecasiroop of uitvoeren van een maagspoeling voor zover de cafeïne aan hoeveelheden groter dan 15 mg/kg lichaamsgewicht werd ingenomen en niet zelf braken heeft veroorzaakt.
Toediening van actieve kool kan nuttig zijn binnen de eerste 4 uur voor zover de voorzorgsmaatregelen genomen zijn om het risico op absorptie te minimaliseren; purgatief magnesiumsulfaat kan ook nuttig zijn.

- Om de eliminatie te verhogen:

Hemofiltratie is gewoonlijk efficiënter dan dialyse.

- Specifieke behandeling:

De stimulatie van het CZS of convulsies zullen gecontroleerd worden door de toediening van diazepam, fenobarbital of fenytoïne.
Hemorragische gastritis zal behandeld worden door de toediening van antacida en door een ijskoude zoutspoeling.

- De ondersteunende behandeling zal bestaan uit het onderhouden van de water-elektrolytenbalans, uit ventilatie en uit zuurstoftoediening aan de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychostimulans van het xanthine-type.
ATC-code: N06B-C01

Cafeïne is farmacologisch verwant aan de andere xanthines, zoals theobromine en theofylline. Niettemin verschillen deze drie bestanddelen in de intensiteit van hun werking op diverse structuren. De effecten van cafeïne op het CZS en de skeletspieren zijn groter dan deze van de andere xanthines. In alle andere stelsels heeft theofylline een grotere activiteit dan cafeïne, hoewel in de literatuur vermeld staat dat cafeïne een grotere diuretische werking heeft dan theobromine.
Cafeïne werkt ook intracellulair door competitief het fosfodiësterase te inhiberen dat verantwoordelijk is voor de hydrolyse van 3',5'-cyclisch AMP waardoor zo de concentratie in de cel van dit nucleotide wordt verhoogd en door te interfereren met het calciummetabolisme.
De meeste effecten van cafeïne uiten zich door een stijging van het intracellulair cAMP-gehalte en werden bijgevolg toegeschreven aan zijn antagonisme op de adenosinereceptoren.

Effecten op het CZS:
Cafeïne stimuleert alle niveaus van het CZS. Zijn corticale effecten zijn lichter en korter dan deze van de amfetaminen. Bij licht verhoogde doses stimuleert cafeïne de medullaire, vasomotorische en respiratoire vagale centra waardoor bradycardie, vasoconstrictie en een stijging van de ademhalingsfrequentie worden veroorzaakt. Tolerantie voor de effecten van cafeïne op het CZS kan optreden.

Cardiovasculaire effecten:
Cafeïne produceert een positief inotroop effect op het myocard en een positief chronotroop effect ter hoogte van de sino-auriculaire knoop waardoor tijdelijke stijging van de hartfrequente, van de contractiekracht, van het hartdebiet en van de hartwerking optreedt. Bij doses hoger dan 250 mg kunnen de centrale vagale effecten van cafeïne gemaskeerd worden door een stijging van de sinusale frequentie, van de tachycardie, van de extrasystolen of van andere ernstige ventriculaire aritmieën die kunnen optreden.
Cafeïne veroorzaakt een cerebrale vasoconstrictie. Daarentegen verwijdt de substantie onmiddellijk de perifere bloedvaten waardoor de perifere vasculaire weerstand wordt verminderd. Het effect van deze afname van de perifere vasculaire weerstand (en waarschijnlijk deze van de vagale hartstimulatie) op de bloeddruk wordt gecompenseerd door een stijging van het hartdebiet (en waarschijnlijk een stimulatie van de medullaire vasomotorische regio). Het globaal effect van cafeïne op de hartfrequentie en op de bloeddruk hangt af van de predominantie van deze effecten op het CZS ten opzichte van zijn perifere effecten. In het algemeen verhogen de therapeutische doses cafeïne slechts in lichte mate de bloeddruk.

Andere effecten:
Cafeïne stimuleert de willekeurige skeletspier waardoor de contractiekracht verhoogt en spiervermoeidheid vermindert. Hij stimuleert ook de maagzuursecretie van de pariëtale cellen. Cafeïne verhoogt de renale bloedstroom en het glomerulair filtratiegehalte en vermindert de proximale tubulaire reabsorptie van natrium en van water waardoor een lichte diurese ontstaat. Er kan tolerantie optreden voor het diuretisch effect van cafeïne.
Cafeïne stimuleert ook de glycogenese en de lipolyse maar de glucose- en vetstijgingen in het bloed zijn bij normale patiënten gewoonlijk onbeduidend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie
Cafeïne wordt snel verdeeld in alle lichaamsweefsels en gaat gemakkelijk door de placenta en door de bloedhersenbarrière. Ongeveer 17 % van de substantie wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Cafeïne wordt uitgescheiden in de moedermelk en dit in een verhouding van 0,52 ten opzichte van zijn concentratie in het plasma.

Biotransformatie
Bij volwassenen wordt cafeïne snel in de lever gemetaboliseerd.
Het CYP1A2-enzym is verantwoordelijk voor de metabolisering van >90% van cafeïne en breekt deze af in de drie metabolieten: paraxanthine (81,5%), theobromine (10%) en theofylline (5,4%), terwijl het CYP2E1-enzym verantwoordelijk is voor het grootste deel van de biotransformatie van cafeïne in theofylline en theobromine.

Eliminatie
Cafeïne heeft een halfwaardetijd (T½) van 3 tot 4 uur bij volwassenen.
Cafeïne en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen andere gegevens dan deze in de Samenvatting van de Productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat (E211)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
5 jaar.

Na eerste opening van de ampul:
Dit product bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en moet direct na het openen van de ampul worden gebruikt.

Na verdunning:
Uit microbiologische standpunt moet het product onmiddellijk na verdunning gebruikt worden, tenzij de methode van het openen van ampullen het risico van microbiële besmetting elimineert. Als dit niet gebeurt, zijn de duur en de bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren boven 15°C.

Een neerslag van de oplossing kan waargenomen worden als de ampullen aan een temperatuur lager dan 15 °C zijn blootgesteld. Deze neerslag zal verdwijnen als de ampul een beetje opgewarmd wordt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen 1ml ampullen.
Dozen met 3, 10, of 100 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het conventioneel toedieningsschema van cafeïne voor de behandeling van postdurale hoofdpijn is in de vorm van een infusie in een 0,9 % natriumchloride oplossing (1 tot 2 liters).

De ampullen niet gebruiken als de oplossing niet helder is of deeltjes bevat (zie ook rubriek 6.4).

CAFEINE STEROP 250mg/1ml moet klaargemaakt worden volgens de goede klinische praktijken, zo aseptisch mogelijk, in een steriele naald en onmiddellijk na het openen van de ampul. Als de geneesmiddeloplossing voor infusie klaargemaakt is, moet deze onmiddellijk toegediend worden.

De geneesmiddeloplossing en het infuusmateriaal zullen gedurende de volledige duur van het infuus in aseptische omstandigheden bewaard worden, conform de aanbevelingen van goede klinische praktijken; bovendien is het aanbevolen om elke bereide geneesmiddeloplossing voor infuus binnen 24 uur te gebruiken.

Op het einde van de infuusprocedure moeten de resterende geneesmiddeloplossing en het infuusmateriaal met deze oplossing weggegooid worden in overeenstemming met de van kracht zijnde wetgeving op goede klinische praktijken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel, België.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE472942

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/2015
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2021