

## PRODUIT DE SANTÉ NATUREL

### CAFÉINE

La présente monographie vise à servir de guide à l'industrie pour la préparation de demandes de licence de mise en marché (DLMM) et d'étiquettes dans le but d'obtenir une autorisation de mise en marché d'un produit de santé naturel. Elle ne vise pas à être une étude approfondie de l'ingrédient médicinal.

#### Notes

- Les parenthèses contiennent des éléments d'information additionnels ( facultatifs) qui peuvent être inclus dans la DLMM ou sur l'étiquette du produit à la discréTION du demandeur.
- La barre oblique (/) indique que les termes et/ou énoncés sont synonymes. Le demandeur peut utiliser n'importe lequel des termes ou énoncés indiqués.
- Cette monographie n'appuie que la caféine en tant que substance chimique pure et n'appuie pas les préparations sous forme d'extrait.

#### Restrictions des usages ou fins lorsque cette monographie est combinée avec d'autres monographies (applications de classes II et III) :

- Les produits contenant de la caféine issue de toute source (synthétique, isolée ou comme un constituant de matière végétale) **ne doivent pas** :
  - indiquer d'usages ou fins reliés au maintien/soutien d'une pression sanguine saine ou de la santé cardiovasculaire quelle que soit la dose de caféine sauf si cela est appuyé par une monographie pour un ingrédient médicinal en particulier contenant de la caféine tel que l'extrait de fève de café vert.
  - indiquer d'usages ou fins reliés à une action nervine/sédative/relaxante quelle que soit la dose de caféine ou contenir un sédatif à dose thérapeutique.
  - indiquer d'usages ou fins reliés au maintien/soutien de la bonne santé/de la santé générale à une dose quotidienne de 40 mg ou plus de caféine totale provenant de toutes les sources.
- Les produits fournissant une quantité de caféine totale par jour qui rencontre la dose minimale thérapeutique (100 mg/jour) doivent indiquer un usage ou fin relié à la caféine.
- Les produits fournissant 400 mg ou plus de caféine totale par jour ne peuvent pas faire d'allégations autre que celles qui sont listées dans cette monographie (applications de classes I et II), sauf si des preuves supplémentaires sont fournies pour appuyer un autre usage spécifique à la caféine (applications de classe III).

#### Date

28 mars 2024

## Nom(s) propre(s), Nom(s) commun(s), Information(s) d'origine

Tableau 1. Nom(s) propre(s), Nom(s) commun(s), Information(s) d'origine

Nom(s) propre(s)	Nom(s) commun(s)	Information(s) d'origine		
		Matière(s) d'origine – ingrédient(s)	Matière(s) d'origine <sup>1</sup>	Partie(s)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,3,7-Triméthylxanthine</li> <li>• 3,7-Dihydro-1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6-dione</li> </ul>	Caféine	• Caféine	S/O	S/O
		• Citrate de caféine		
		S/O	<i>Camellia sinensis</i>	Feuille
		S/O	• <i>Coffea arabica</i> • <i>Coffea canephora</i>	Graine
		S/O	<i>Cola acuminata</i>	Graine
		S/O	• <i>Ilex guayusa</i> • <i>Ilex paraguariensis</i>	Feuille
		S/O	<i>Paullinia cupana</i>	Graine
		S/O	<i>Theobroma cacao</i>	Graine

Références : Noms propres: USP-NF 2023; Nom commun: USP-NF 2023; IOM 2003; Informations d'origine: Ashihara et Suzuki 2004; Zajac et al. 2003; Duke 2001; Gennaro 2000.

<sup>1</sup>Les matières d'origine listées dans le Tableau 1 sont seulement permises si la caféine est isolée et purifiée de ces matières d'origine et a une structure moléculaire qui est identique à celle qu'elle avait avant son isolation. Cette monographie n'appuie que la caféine en tant que substance chimique pure et n'appuie pas les préparations sous forme d'extrait.

## Voie d'administration

Orale (Higdon et Frei 2006)

## Forme(s) posologique(s)

Cette monographie ne s'applique pas à la caféine ajoutée aux aliments. La caféine est réglementée comme un additif alimentaire lorsqu'elle est ajoutée aux aliments, y compris les boissons, les gommes à mâcher et les barres. Les questions relatives à l'utilisation de la caféine dans les aliments peuvent être envoyées à la Direction des aliments (food-aliment@hc-sc.gc.ca).

Les formes posologiques acceptables pour la voie d'administration orale sont indiquées dans la liste déroulante dans le formulaire web de demande de licence de mise en marché pour les demandes officinales.

Pour les concentrés énergisants, veuillez sélectionner « liquide (dose) ».

**Note:** Un concentré énergisant (dose énergisante) contenant de la caféine est définie comme un produit d'un volume égal ou inférieur à 90 mL qui est préemballé, prêt à boire et destiné à être consommé d'un seul coup (SC 2023, 2013).

## Usage(s) ou fin(s)

*Toutes les formes posologiques orales*

- Aide (temporairement) à soutenir/favoriser la vigilance et l'état d'éveil, et améliorer la performance intellectuelle (Christopher et al. 2005; Kamimori et al. 2000; Zwyghuizen-Doorenbos et al. 1990).
- Aide (temporairement) à soutenir/favoriser la clarté mentale/vigilance (Christopher et al. 2005; Kamimori et al. 2000; Zwyghuizen-Doorenbos et al. 1990).
- Aide (temporairement) à atténuer/réduire la fatigue, à favoriser l'endurance et à améliorer la performance physique (Philip et al. 2006; Doherty et Smith 2005; Smith et al. 2005).
- Aide (temporairement) à améliorer l'énergie (physique) (Philip et al. 2006; Doherty et Smith 2005; Smith et al. 2005).
- Aide (temporairement) à atténuer/réduire la fatigue/l'épuisement (Philip et al. 2006; Doherty et Smith 2005; Smith et al. 2005).

*Formes posologiques orales sauf les concentrés énergisants (liquide (dose))*

Utilisée (temporairement) comme diurétique léger (Shirley et al. 2002; Neuhäuser-Berthold et al. 1997).

**Note :** Les usages ci-dessus peuvent être combinés sur l'étiquette du produit (par ex., Aide temporairement à favoriser la clarté mentale et à réduire la fatigue).

## Dose(s)

### Sous-population(s)

Adultes 18 ans et plus

### Quantité(s)

*Diurétique léger*

100 à 200 milligrammes de caféine, par dose unique; Ne pas dépasser 800 milligrammes par jour (Shirley et al. 2002; IOM 2001; Neuhäuser-Berthold et al. 1997).

### *Autres usages*

100 à 200 milligrammes de caféine, par dose unique; Ne pas dépasser 1000 milligrammes par jour (FDA 2023; Sawynok 1995; Greden 1974).

### *Concentrés énergisants (liquide (dose))*

100 à 200 milligrammes de caféine, par dose unique (= par concentré); Ne pas dépasser 400 milligrammes, par jour (SC 2023).

### **Mode(s) d'emploi**

*Produits fournissant plus de 200 mg de caféine, par jour (c.-à-d. à prendre en doses divisées ou, pour les concentrés énergisants, si la dose recommandée par jour inclut plus qu'une dose unique (= concentré) fournissant chacune plus de 100 mg de caféine)*

Attendre 3 à 4 heures entre chaque dose.

### *Concentrés énergisants (liquide (dose))*

Ne pas mélanger avec de l'alcool (SC 2013).

### **Durée(s) d'utilisation**

*Diurétique léger ou produits fournissant plus de 400 mg de caféine, par jour*

Pour usage occasionnel seulement (Higdon et Frei 2006; Juliano et Griffiths 2004; Evans et Griffiths 1999).

### **Mention(s) de risque**

### **Précaution(s) et mise(s) en garde**

*Produits fournissant 100 mg à 400 mg de caféine, par jour<sup>I</sup>*

**Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin avant l'utilisation si vous avez de l'hypertension artérielle ou un glaucome (Cornelis et El-Sohemy 2007, Chandrasekaran et al. 2005, Noordzij et al. 2005, Avisar et al. 2002, Arya et al. 2000, Jee et al. 1999, Creighton et Stanton 1990).**

<sup>1</sup>**Note:** Cet énoncé est aussi requis à des quantités sous-thérapeutiques pour les produits fournissant 40 mg ou plus de caféine par jour provenant de toutes les sources pour les applications de Classes II et III.

*Produits fournissant plus de 300 mg de caféine, par jour*

**Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin avant l'utilisation si** vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous essayez de concevoir (Nawrot et al. 2003).

*Produits fournissant 400 mg ou plus de caféine, par jour*

**Lorsque vous utilisez ce produit,** évitez de consommer d'autres produits de santé, de la nourriture ou des boissons qui contiennent de la caféine et/ou qui augmentent la tension artérielle (FDA 2023; Bui et al. 2006; Bouchard et al. 2005; Haller et al. 2005; NIH 2004; Berardi et al. 2002; Vahedi et al. 2000; Zimmerman 1992).

### **Contre-indication(s)**

*Produits fournissant plus de 400 mg de caféine, par jour*

**Ne pas utiliser si** vous avez de l'hypertension artérielle ou un glaucome (Cornelis and El-Sohemy 2007, Chandrasekaran et al. 2005, Noordzij et al. 2005, Avisar et al. 2002, Arya et al. 2000, Jee et al. 1999, Creighton and Stanton 1990).

### **Réaction(s) indésirable(s) connue(s)**

*Tous les produits*

**Cessez l'utilisation et consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si** une hypersensibilité/allergie se manifeste (Infante et al. 2003; Przybilla et al. 1983).

*Produits fournissant 200 mg ou plus de caféine, par jour*

**Cessez l'utilisation et consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si** des symptômes tels que des douleurs à la poitrine et des battements cardiaques irréguliers se manifestent (Higgins et Babu 2013).

*Produits fournissant plus de 400 mg de caféine, par jour*

**Cessez l'utilisation et consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si de la nervosité, de l'anxiété, de l'insomnie, des tremblements et des maux de tête se manifestent (IOM 2001; Zhang 2001; Sawynok 1995).**

*Tous les produits sauf ceux qui ont un usage diurétique<sup>1</sup>*

**Lorsque vous utilisez ce produit,** un effet diurétique peut se manifester.

<sup>1</sup>**Note:** Cet énoncé est aussi requis à des quantités sous-thérapeutiques pour les produits fournissant 40 mg ou plus de caféine par jour provenant de toutes les sources pour les applications de classes II et III.

### **Ingédients non médicinaux**

Doivent être choisis parmi ceux de la version actuelle de la Base de données des ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) et respecter les restrictions mentionnées dans cette base de données.

### **Conditions d'entreposage**

Doivent être établies conformément aux exigences décrites dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

### **Spécifications**

- Les spécifications du produit fini doivent être établies conformément aux exigences décrites dans le Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO).
- L'ingrédient medicinal doit être conforme aux spécifications mentionnées dans la BDIPSN.

## EXEMPLE D'INFO-PRODUIT :

Veuillez consulter la ligne directrice, [Étiquetage des produits de santé naturels](#) pour plus de détails.

<b>Info-Produit</b>	
<b>Ingédient medicinal</b> dans chaque capsule	
Caféine (Citrate de caféine)	XX mg
OU	
Caféine ( <i>Coffea canephora</i> – graine)	XX mg
<b>Usages</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aide temporairement à favoriser la vigilance et l'état d'éveil, et améliorer la performance intellectuelle.</li> <li>• Aide temporairement à soutenir la clarté mentale.</li> <li>• Aide temporairement à atténuer la fatigue, à favoriser l'endurance et à améliorer la performance physique.</li> <li>• Aide temporairement à améliorer l'énergie physique.</li> <li>• Aide temporairement à réduire l'épuisement.</li> <li>• Utilisée temporairement comme diurétique léger.</li> </ul>	
<b>Mises en garde</b>	
<b>Si applicable<sup>1</sup> :</b> <b>Allergènes: allergène alimentaire, gluten (source de gluten), sulfites</b> <b>Contient de l'aspartame</b>	
<b>Ne pas utiliser si</b> vous avez de l'hypertension artérielle ou un glaucome <sup>2</sup> .	
<b>Consultez un praticien de soins de santé avant l'utilisation si</b> • vous avez de l'hypertension artérielle ou un glaucome <sup>3</sup> • vous si vous êtes enceinte, si vous allaitez ou si vous essayez de concevoir <sup>4</sup> .	
<b>Lorsque vous utilisez ce produit,</b> • évitez de consommer d'autres produits de santé, de la nourriture ou des boissons qui contiennent de la caféine et/ou qui augmentent la tension artérielle <sup>5</sup> • un effet diurétique peut se manifester <sup>6</sup> .	
<b>Cessez l'utilisation et consultez un praticien de soins de santé si</b> • une allergie se manifeste • des symptômes tels que des douleurs à la poitrine et des battements cardiaques irréguliers se manifestent <sup>7</sup> • de l'agitation, de l'anxiété, de l'insomnie, de la nervosité, des tremblements et des maux de tête se manifestent <sup>8</sup> .	
<b>Directions</b>	
Adultes 18 ans et plus : • Prendre X capsule(s), X fois par jour • Attendre 3 à 4 heures entre chaque dose <sup>8</sup> • Pour usage occasionnel seulement <sup>9</sup> .	
<b>Autres renseignements</b>	
(Ajoutez les informations d'entreposage)	
<b>Ingédients non-médicinaux</b>	
Énumérez tous les INM	
<b>Questions?</b> (Appelez) 1-XXX-XXX-XXXX	

<sup>1</sup> Cette section peut être retirée du tableau si le produit ne contient pas d'allergène ou d'aspartame.

<sup>2</sup> Produits fournissant plus de 400 mg de caféine, par jour.

<sup>3</sup> Produits fournissant 100 à 400 mg de caféine, par jour.

<sup>4</sup> Produits fournissant plus de 300 mg de caféine, par jour.

<sup>5</sup> Produits fournissant 400 mg ou plus de caféine, par jour.

<sup>6</sup> Tous les produits sauf ceux qui ont un usage diurétique.

<sup>7</sup> Produits fournissant 200 mg ou plus de caféine, par jour.

<sup>8</sup> Produits fournissant plus de 200 mg de caféine, par jour.

<sup>9</sup> Diurétique léger ou produits fournissant plus de 400 mg de caféine, par jour.

**Note :** Les énoncés pour l'hypertension artérielle ou le glaucome ne doivent pas être dupliqués. Cependant, une contre-indication ou une mise en garde est requise selon la dose quotidienne de caféine fournie par le produit.

## Références citées

Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstetrics and Gynecology* 2000;96(1):85-89.

Ashihara H, Suzuki T. Distribution and biosynthesis of caffeine in plants. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:1864-1876.

Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002;36(6):992-995.

Berardi RR, DeSimone EM, Newton GD, Oszko MA, Popovich NG, Rollins CJ, Shimp LA, Tietze KJ, éditeurs. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*, 13<sup>e</sup> édition. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2002.

Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clinic Proceeding* 2005;80(4):541-545.

Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006;40(1):53-57.

Chandrasekaran S, Rochtchina E, Mitchell P. Effects of caffeine on intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *Journal of Glaucoma* 2005;14(6):504-507.

Christopher G, Sutherland D, Smith A. Effects of caffeine in non-withdrawn volunteers. *Human Psychopharmacology* 2005;20(1):47-53.

Cornelis MC, El-Sohemy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology* 2007;18(1):13-19.

Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *British Journal of Urology* 1990;66(6):613-614.

Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports 2005;15(2):69-78.

Duke J.A. Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton (FL); 2001.

Evans SM, Griffiths RR. Caffeine withdrawal: a parametric analysis of caffeine dosing conditions. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1999;289(1):285-294.

FDA 2023: Food and Drug Administration. Title 21 Chapter 1 Part 340. Stimulant drug products for over-the-counter human use. Washington (DC): U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; 2023. [Consulté le 28 août 2023]. Disponible à :

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=340&showFR=1>

Gennaro AR, éditeur. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>e</sup> édition. Washington (DC): Lippincott Williams and Wilkins; 2000.

Greden JF. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. American Journal of Psychiatry 1974;131(10):1089-1092.

Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. The American Journal of Medicine 2005;118(9):998-1003.

Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2006;46(2):101-123.

Higgins JP, Babu KM, Caffeine reduces myocardial blood flow during exercise. The American Journal of Medicine 2013;126(8):730-e 1-8.

Hinrichs R, Hunzemann N, Ritzkowsky A, Zollner TM, Krieg T, Scharffetter-Kochanek K. Caffeine hypersensitivity. Allergy 2002;57(9):859-60.

Infante S, Baeza ML, Calvo M, De Barrio M, Rubio M, Herrero T. Anaphylaxis due to caffeine. Allergy 2003;58(7):681-682.

IOM 2003: Institute of Medicine. Committee on Food Chemicals Codex, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Food Chemicals Codex, 5<sup>e</sup> édition. Washington (DC): National Academies Press; 2003.

IOM 2001: Institute of Medicine. Committee on Military Nutrition Research, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance:

Formulations for Military Operations. Washington (DC): National Academy Press; 2001 [Consulté le 28 août 2023]. Disponible à : <http://books.nap.edu/openbook.php?isbn=0309082587>.

Jee SH, He J, Whelton PK, Suh II, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999;33(2):647-652.

Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology* 2004;176(1):1-29.

Kamimori GH, Penetar DM, Headley DB, Thorne DR, Otterstetter R, Belenky G. Effect of three caffeine doses on plasma catecholamines and alertness during prolonged wakefulness. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56(8):537-544.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Additives and Contaminants* 2003;20(1):1-30.

Neuhäuser-Berthold M, Beine S, Verwied SC, Lührmann PM. Coffee consumption and total body water homeostasis as measured by fluid balance and bioelectrical impedance analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 1997;41(1):29-36.

NIH 2004: National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Fact sheets. Ephedra and ephedrine alkaloids for weight loss and athletic performance; 2004. [Consulté le 16 octobre 2023]. Disponible à : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/ephedraandephedrine-HealthProfessional/>.

Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2005;23(5):921-928.

Philip P, Taillard J, Moore N, Delord S, Valtat C, Sagaspe P, Bioulac B. The effects of coffee and napping on night time highway driving: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006;144(11):785-791.

Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995;49(1):37-50.

SC 2023 : Santé Canada. Concentrés énergisants contenant de la caféine. [Consulté le 3 mars 2024]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/concentres-energisants-contenant-cafeine.html>

SC 2013: Santé Canada. Direction des aliments. Document d'orientation particulier à une catégorie - Autorisation de mise en marché temporaire - Boissons énergisantes contenant de la caféine. [Consulté le 16 octobre 2023]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/concentres-energisants-contenant-cafeine.html>

[canada/services/aliments-nutrition/legislation-lignes-directrices/document-reference/document-orientation-categorie-autorisation-mise-marche-temporaire-boissons-energisantes-cafeine.html](https://www.canada.ca/services/aliments-nutrition/legislation-lignes-directrices/document-reference/document-orientation-categorie-autorisation-mise-marche-temporaire-boissons-energisantes-cafeine.html)

Shirley DG, Walter SJ, Noormohamed FH. Natriuretic effect of caffeine: assessment of segmental sodium reabsorption in humans. *Clinical Science* 2002;103(5):461-466.

Smith A, Sutherland D, Christopher G. Effects of repeated doses of caffeine on mood and performance of alert and fatigued volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 2005;19(6):620-626.

USP-NF 2023: United States Pharmacopeia and the National Formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2023.

Vahedi K, Domingo V, Amarenco P, Bousser MG. Ischaemic stroke in a sportsman who consumed MaHuang extract and creatine monohydrate for body building. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000;68(1):112-113.

Zajac MA, Zakrzewski AG, Kowal MG, Narayan S. A novel method of caffeine synthesis from uracil. *Synthetic Communications* 2003;33(19):3291-3297.

Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety* 2001;24(15):1127-1142.

Zimmerman DR. Zimmerman's Complete Guide to Nonprescription Drugs, 2<sup>e</sup> édition. Detroit (MI): Gale Research Inc.; 1992.

Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs TA, Lipschutz L, Timms V, Roth T. Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology* 1990;100(1):36-39.

## Références consultées

Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal* 2006;82(973):713-716.

Ahrens JN, Crixell SH, Lloyd LK, Walker JL. The physiological effects of caffeine in women during treadmill walking. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2007;21(1):164-168.

Ali M, Afzal M. A potent inhibitor of thrombin stimulated platelet thromboxane formation from unprocessed tea. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 1987;27(1):9-13.

Aqel RA, Zoghbi GJ, Trimm JR, Baldwin SA, Iskandrian AE. Effect of caffeine administered intravenously on intracoronary-administered adenosine-induced coronary hemodynamics in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2004;93(3):343-346.

Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *American Journal of Epidemiology* 2004;160(10):977-984.

Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Caffeine: a double-blind, placebo controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1990;51(5):759-767.

Azcona O, Barbanjo MJ, Torrent J, Jane F. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995;40(4):393-400.

Balat O, Balat A, Ugur MG, Pence S. The effect of smoking and caffeine on the fetus and placenta in pregnancy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2003;30(1):57-59.

Barai AI, Barley EA. Caffeine for asthma. Oxfordshire (UK): The Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001, Issue 4. Art. No.: CD001112. DOI: 10.1002/14651858.CD001112.

Barnett G, Segura J, De La Torre R, Carbo M. Pharmacokinetic determination of relative potency of quinolone inhibition of caffeine disposition. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1990;39(1):63-69.

Barone, JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food and Chemical Toxicology* 1996;34(1):119-129.

Beach CA, Mays DC, Guiler RC, Jacober CH, Gerber N. Inhibition of elimination of caffeine by disulfiram in normal subjects and recovering alcoholics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1986;39(3):265-270.

Bell DG, Jacobs I, Ellerington K. Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001;33(8):1399-1403.

Bell DG, McLellan TM, Sabiston CM. Effect of ingesting caffeine and ephedrine on 10-km run performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2002;34(2):344-349.

Belza A, Frandsen E, Kondrup J. Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo-controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *International Journal of Obesity* 2007;31(1):121-130.

Bernstein GA, Carroll ME, Crosby RD, Perwien AR, Go FS, Benowitz NL. Caffeine effects on learning, performance, and anxiety in normal school-age children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994;33(3):407-415.

Bott Kaspar. 1983. Preparation of caffeine. United States Patent US 4380631. 1983-04-19.

Brown NJ, Ryder D, Branch RA. A pharmacodynamic interaction between caffeine and phenylpropanolamine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1991;50(4):363-371.

Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF, Stepto NK, Klein R, Hopkins WG, Hawley JA. Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000;32(11):1958-1963.

Carbo M, Segura J, De La Torre R, Badenas JM, Cami J. Effect of quinolones on caffeine disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;45(3):234-240.

Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;39(2):127-153.

Cavalcante JW, Santos PR, Menezes MG, Marques HO, Cavalcante LP, Pacheco WS. Influence of caffeine on blood pressure and platelet aggregation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2000;75(2):97-105.

Choi A, Laurito CE, Cunningham FE. Pharmacologic management of postdural puncture headache. *Annals of Pharmacotherapy* 1996;30(7-8):831-839.

Culm-Merdek KE, Von Moltke LL, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Fluvoxamine impairs singledose caffeine clearance without altering caffeine pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;60(5):486-493.

Devoe LD, Murray C, Youssif A, Arnaud M. Maternal caffeine consumption and fetal behaviour in the normal third-trimester pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168(4):1105-1111.

Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *American Family Physician* 2003;67(8):1743-1752.

Du Y, Melchert HU, Knopf H, Braemer-Hauth M, Gerding B, Pabel E. Association of serum caffeine concentrations with blood lipids in caffeine-drug users and nonusers - results of German National Health Surveys from 1984 to 1999. *European Journal of Epidemiology* 2005;20(4):311-316.

Edwards RG. An evaluation of the health aspects of caffeine as a food ingredient. Washington (DC): Arent Fox Kintner Plotkin & Kahn; 1997.

FDA 1988a: Food and Drug Administration. Federal Register Volume 53, Number 39, page 6105. Washington (DC): U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. February 29, 1988.

FDA 1988b: Food and Drug Administration. Federal Register Volume 53, Number 221, page 46201. Washington (DC): U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. November 16, 1988.

Foxx RM, Rubinoff A. Behavioral treatment of caffeinism: reducing excessive coffee drinking. Journal of Applied Behavior Analysis 1979;12(3):335-344.

Fudin R, Nicastro R. Can caffeine antagonize alcohol-induced performance decrements in humans? Perceptual and Motor Skills 1988;67(2):375-391.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006;46(3):444-453.

Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. The American Journal of Clinical Nutrition 2006;84(4):682-693.

Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. New England Journal of Medicine 1990;323(15):1026-1032.

Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 2000;49(1):59-63.

Hallstrom H, Wolk A, Gynn A, Michaelsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. Osteoporosis International. 2006;17(7):1055-1064.

Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Milne AL, Scholey AB. Double-blind, placebo controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. Journal of Psychopharmacology 2007;21(1):65-70.

Ishizuk H, Eguchi H, Oda T, Ogawa S, Nakagawa K, Honjo S, Kono S. Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. European Journal of Epidemiology 2003;18(5):401-405.

Jeppesen U, Loft S, Poulsen HE, Brsen K. A fluvoxamine-caffeine interaction study. Pharmacogenetics 1996;6(3):213-222.

Joeres R, Klinker H, Heusler H, Epping J, Richter E. Influence of mexiletine on caffeine elimination. Pharmacology and Therapeutics 1987;33(1):163-169.

Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishikawa H, Kogo H, Ogawa S, Nakagawa K. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *British Journal of Nutrition* 1999;82(2):125-130.

Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(22):3393-4000.

Labbe L, Abolfathi Z, Robitaille NM, St-Maurice F, Gilbert M, Turgeon J. Stereoselective disposition of the antiarrhythmic agent mexiletine during the concomitant administration of caffeine. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999;21(2):191-199.

Lake CR, Rosenberg DB, Gallant S, Zaloga G, Chernow B. Phenylpropanolamine increases plasma caffeine levels. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;47(6):675-685.

Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *Journal of the American Medical Association* 1984;251(130):1711-1718.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002;123(6):1823-1830.

Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *The Journal of the American Medical Association* 1999;281(22):2106-2112.

Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E, Lin W, Geiderman J. Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *The Western Journal of Medicine* 2002;176(1):69-70.

Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Archives of Neurology* 1998;55(2):210-217.

Maillard C, Babadjamian A, Balansard G, Ollivier B, Bamba D. Study of caffeine - catechin association in lyophilized fresh seeds and in stabilized extract of *cola nitida*. *Planta Medica* 1985;51(6):515-517.

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99(1):178-182.

May DC, Jarboe CH, VanBakel AB, Williams WM. Effects of cimetidine on caffeine disposition in smokers and nonsmokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1982;31(5):656-661.

Meyers BM, Cafarelli E. Caffeine increases time to fatigue by maintaining force and not by altering firing rates during submaximal isometric contractions. *Journal of Applied Physiology* 2005;99(3):1056-1063.

Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994;56(5):576-586.

Min B, Cios D, Kluger J, White CM. Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2005;25(12):1719-1724.

Myers MG, Basinski A. Coffee and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine* 1992;152(9):1767-1772.

Norlock FE. Benign breast pain in women: a practical approach to evaluation and treatment. *Journal of the American Medical Women's Association* 2002;57(2):85-90.

Papaioannou TG, Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Stefanadis C. Nonlinear dynamics of blood pressure variability after caffeine consumption. *Clinical Medicine and Research* 2006;4(2):114-118.

Passmore AP, Kondowe GB, Johnston GD. Renal and cardiovascular effects of caffeine: a dose-response study. *Clinical Science* 1987;72(6):749-756.

Phillips-Bute BG, Lane JD. Caffeine withdrawal symptoms following brief caffeine deprivation. *Physiological Behavior* 1997;63(1):35-39.

Pollock BG, Wylie M, Stack JA, Sorisio DA, Thompson DS, Kirshner MA, Folan MM, Condifer KA. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39(9):936-940.

Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2004;94(1):13-18.

Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001;74(5):694-700.

Rasheed P, Al-Sowilem LS. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome among college-aged women in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2003;23(6):381-387.

Riesenhuber A, Boehm M, Posch M, Aufricht C. Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids* 2006;31(1):81-83.

Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. *The Journal of the American Medical Association* 2000;283(20):2674-2679.

Rossignol AM. Caffeine-containing beverages and premenstrual syndrome in young women. *American Journal of Public Health* 1985;75(11):1335-1337.

Rossignol AM, Bonnlander H. Caffeine-containing beverages, total fluid consumption, and premenstrual syndrome. *American Journal of Public Health* 1990;80(9):1106-1110.

Rossignol AM, Bonnlander H, Song L, Phillis JW. Do women with premenstrual symptoms self-medicate with caffeine? *Epidemiology* 1991;2(6):403-408.

Rossignol AM, Zhang JY, Chen YZ, Xiang Z. Tea and premenstrual syndrome in the People's Republic of China. *American Journal of Public Health* 1989;79(1):67-69.

Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(1):1-8.

Sanderink GJ, Bourne B, Stevens J, Petry M, Martinet M. Involvement of human CYP1A isoenzymes in the metabolism and drug interactions of riluzole in vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 1997;282(3):1465-1472.

Santos IS. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cadernos de Saúde Pública* 1998;14(3):523-530.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlesson A, Solimano A, Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England Journal of Medicine* 2006;354(20):2112-2121.

Simon O, Cohen L, Pierrot-Deseilligny C. Syndrome post-ponction lombaire : causes, prévention, traitements. *Revue Neurologique* 1997;153(10):605-608.

Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food and Chemical Technology* 2002;40(9):1243-1255.

Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care* 2006;29(11):2385-2390.

Smith PF, Smith A, Miners J, McNeil J, Proudfoot A. Report from the Expert Working Group on the Safety Aspects of Dietary Caffeine. Canberra (AU): Australian New Zealand Food Authority; 2000.

Stavric B. An update on research with coffee/caffeine (1989-1990). *Food and Chemical Toxicology* 1992;30(6):533-555.

Steer PA, Flenady VJ, Shearman A, Lee TC, Tudehope DI, Charles BG. Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose response trial. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2003;39(7):511-515.

Stuart GR, Hopkin WG, Cook C, Cairns SP. Multiple effects of caffeine on simulated highintensity team-sport perfromance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2005;37(11):1998-2005.

Urgert R, Katan MB. The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annual Review of Nutrition* 1997;17:305-324.

Urgert R, Van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72(5):1107-1110.

Van Dusseldorp M, Katan MB. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial. *British Medical Journal* 1990;300(6739):1558-1559.

Vandenbergh K, Gillis N, Van Leemputte M, Van Hecke P, Vanstapel F, Hespel P. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *Journal of Applied Physiology* 1996;80(2):452-457.

Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A(2A) receptors: functional and biochemical aspects. *Circulation* 2000;102(3):285-289.

Verhoef P, Pasman WJ, Van Vliet T, Urgert R, Katan MB. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76(6):1244-1248.

Wahllander A, Paumgartner G. Effect of ketoconazole and terbinafine on the pharmacokinetics of caffeine in healthy volunteers. European Journal of Clinical Pharmacology 1989;37(3):279-283.

Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23(4):455-459.

Westerterp-Plantenga MS, Ljeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. Obesity Research 2005;13(7):1195-1204.

Yucel A, Ozyalcin S, Talu GK, Yucel EC, Erdine S. Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. Regional Anesthesia and Pain Medicine 1999;24(1):51-54.