

## **MODELO DE BULA**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
dipirona mono-hidratada

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 500 mg: embalagens com 30, 100 ou 240.

Comprimidos 1 g: embalagens com 10 ou 100.

**USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS.**

### **COMPOSIÇÃO**

NOVALGINA 500 mg:

Cada comprimido contém 500 mg de dipirona mono-hidratada.

Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

NOVALGINA 1 g:

Cada comprimido contém 1000 mg de dipirona mono-hidratada.

Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

## **INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Este medicamento é indicado como analgésico (medicamento para dor) e antitérmico (medicamento para febre).

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

NOVALGINA é um medicamento à base de dipirona, utilizado no tratamento das manifestações dolorosas e febre. Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

NOVALGINA não deve ser utilizada caso você tenha:

- alergia ou intolerância à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem glóbulos brancos do sangue) em relação a um destes medicamentos;
- função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
- desenvolvido broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações anafiláticas, como urticária (erupção na pele que causa coceira), rinite (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) com uso de medicamentos para dor tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- certas doenças metabólicas tais como: porfiria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas) - pelo risco de indução de crises de porfiria e deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase, pelo risco de hemólise - destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia;
- crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg;
- gravidez e amamentação (vide item “O que devo saber antes de usar este medicamento? – Gravidez e Amamentação”).

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **ADVERTÊNCIAS**

Agranulocitose induzida por dipirona é uma ocorrência, durável por pelo menos 1 semana. Interrompa o uso da medicação e consulte seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, lesão na boca.

Choque anafilático (reação alérgica grave): ocorre principalmente em pacientes sensíveis.

## **PRECAUÇÕES**

### **Reações anafiláticas/anafilactoides (reação alérgica grave e imediata que pode levar à morte)**

Em particular, caso você esteja em alguma das situações abaixo, converse com seu médico, pois estas situações apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas severas relacionadas à dipirona (vide “Quando não devo usar este medicamento?”):

- asma analgésica (falta de ar provocada pelo uso de analgésicos) ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (quadro de erupção na pele com inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica). (vide “Quando não devo usar este medicamento?”);
- asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa (processo inflamatório no nariz e seios da face com formação de pólipos) concomitante;
- urticária crônica;
- intolerância ao álcool;
- intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex.: benzoatos).

Informe seu médico se você tem alguma alergia.

### **Reações hipotensivas (de pressão baixa) isoladas**

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral (injetável).

Caso você tenha insuficiência dos rins ou do fígado, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes casos. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.

### **Gravidez e amamentação**

Recomenda-se não utilizar NOVALGINA durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de NOVALGINA durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

Entretanto, NOVALGINA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A amamentação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de NOVALGINA.

### **Populações especiais**

**Pacientes idosos:** deve-se considerar a possibilidade das funções do fígado e rins estarem prejudicadas.

**Crianças:** menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona. NOVALGINA Comprimidos não é recomendada para menores de 15 anos. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

**Restrições a grupos de risco:** vide itens “Quando não devo usar este medicamento?” e “O que devo saber antes de usar este medicamento?”.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

### **Sensibilidade cruzada**

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazonas ou pirazolidinas.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Medicamento-medicamento:** a dipirona pode causar redução dos níveis de ciclosporina no sangue. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

**Medicamento-alimentos:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

**Medicamento-exames laboratoriais:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

NOVALGINA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características do medicamento**

**NOVALGINA 500 mg:** comprimido redondo quase branco, biplano, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central.

**NOVALGINA 1 g:** comprimido oblongo quase branco, apresentando uma face gravada e outra face sulcada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto do medicamento, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você deve tomar os comprimidos com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.

## **POSOLOGIA**

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

- **NOVALGINA Comprimidos 500 mg:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.
- **NOVALGINA Comprimidos 1 g:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: ½ a 1 comprimido até 4 vezes ao dia.

Não há estudos dos efeitos de NOVALGINA Comprimidos administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

## **Populações especiais**

**Em pacientes com insuficiência renal (nos rins) ou hepática (no fígado),** recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Em pacientes idosos e pacientes debilitados** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

**Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou do cirurgião-dentista.**

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico, de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

#### **Reações anafiláticas/anafilactoides**

Raramente a dipirona pode causar reações anafiláticas/anafilactoides que, em casos muito raros, podem se tornar graves e que impliquem em risco de vida. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Para a forma farmacêutica comprimidos, estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, sintomas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas severas com urticária generalizada, angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica) severo (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) severo, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo).

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, estas reações aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar).

### **Outras reações da pele e mucosas**

Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções fixadas por medicamentos; raramente exantema (erupções na pele), e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) ou síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grade extensão).

### **Reações hematológicas (referentes ao sangue)**

Raramente pode ocorrer o desenvolvimento de leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas). Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Agranulocitose pode representar risco de vida e pode ser fatal.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo tratamento com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de pontos vermelhos na pele e membranas mucosas.

### **Reações hipotensivas isoladas**

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas; em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

### **Outras reações adversas**

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina

ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins).

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

**Sintomas:** após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função dos rins/insuficiência aguda dos rins (ex. devido à nefrite intersticial), mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

**Tratamento:** não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado como analgésico e antipirético.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ação anti-pirética e analgésica da dipirona oral foi avaliada em estudos clínicos duplo-cego.

Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifóide, 25 pacientes receberam 500 mg de dipirona VO e 28 receberam 500 mg de paracetamol VO. A temperatura retal e os registros de pulso foram monitorados a cada 30 minutos. Efeitos anti-piréticos foram observados no grupo dipirona e paracetamol aos 30 e 60 minutos respectivamente. Foram calculadas a área sob a curva tempo-temperatura tanto para a dipirona (148°C·h) quanto para o paracetamol (128°C·h), a diferença entre as áreas foi significativamente maior para os pacientes que receberam dipirona. O total de antipirese nos dois grupos foi calculado pelos escores das somas de redução de temperatura até 6 horas pós administração da medicação, que foi maior que 300 para os pacientes recebendo dipirona e menor que 300 para os pacientes que receberam paracetamol ( $p < 0,05$ ) (Ajgaonkar VS, 1988).

A ação analgésica de dipirona oral versus placebo foi avaliada em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, envolvendo 73 pacientes com crise de enxaqueca com ou sem aura, selecionados para receber 1 g de dipirona VO ou placebo. A intensidade da dor foi medida em através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento. Melhora significativa da dor foi observada com dipirona, comparativamente ao placebo em todos os pontos medidos. As percentagens de "alívio da dor" obtidas 1, 2 e 4 horas após a ingestão oral de 1 g de dipirona variaram de 42% a 57,1% vs 19,6% a 28,6% para o placebo ( $p < 0,001$ ). (Tulunay et AL, 2004)

Doses orais únicas de dipirona 500mg e 1g versus ácido acetilsalicílico (AAS) 1g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaléia tensional episódica. O intervalo de tempo resultante da soma da média ponderada da diferença de intensidade da dor sobre ambos os episódios chegou a 12,20, 12,64, 10,56 e 8,10 para 500mg e 1g de dipirona, 1g de AAS e placebo, respectivamente. ( $p < 0,0001$  para ambos os grupos dipirona e  $p < 0,0150$  para AAS versus placebo). Observou-se uma tendência para início mais precoce de alívio da dor mais profunda com dipirona 500mg e 1 g sobre 1 g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados. (Martínez-Martín *et al*, 2001)

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### **Propriedades farmacodinâmicas**

A dipirona é um derivado pirazolônico não-narcótico com efeitos analgésico, antipirético, e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-aminoantipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclooxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclooxigenase, a COX-3.

Os efeitos analgésico e antitérmico podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

### **Propriedades farmacocinéticas**

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não-lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se  $3\% \pm 1\%$  para MAA,  $6\% \pm 3\%$  para AA,  $26\% \pm 8\%$  para AAA e  $23\% \pm 4\%$  para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o clearance renal foi de  $5 \text{ mL} \pm 2 \text{ mL/min}$  para MAA,  $38 \text{ mL} \pm 13 \text{ mL/min}$  para AA,  $61 \text{ mL} \pm 8 \text{ mL/min}$  para AAA, e  $49 \text{ mL} \pm 5 \text{ mL/min}$  para FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de  $2,7 \pm 0,5$  horas para MAA,  $3,7 \pm 1,3$  horas para AA,  $9,5 \pm 1,5$  horas para AAA, e  $11,2 \pm 1,5$  horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

NOVALGINA não deve ser administrada a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas (ex. fenazona, propifenazona) ou a pirazolidinas (ex. fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, caso anterior de agranulocitose em relação a um destes medicamentos;
- com função da medula óssea prejudicada (ex. após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafiláticas (isto é urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.

- com certas doenças metabólicas tais como: porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria) e deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise);
- crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg;
- gravidez e lactação (vide Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação).

**Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **ADVERTÊNCIAS**

Agranulocitose induzida por dipirona é uma ocorrência de origem imuno-alérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser severa que implique em risco de vida, podendo ser fatal. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Todos os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso da medicação e consultar seu médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas, possivelmente relacionados a neutropenia, ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta, ulceração na cavidade oral. Em caso de ocorrência de neutropenia (menos de 1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e a contagem sanguínea completa deve ser urgentemente controlada e monitorada até retornar aos níveis normais.

Choque anafilático: Essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide Contraindicações).

### **PRECAUÇÕES**

#### **Reações anafiláticas/anafilactoides**

Em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas severas relacionadas à dipirona (vide Contraindicações):

- pacientes com asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema (vide Contraindicações);
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinosinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes (ex. tartrazina) ou a conservantes (ex. benzoatos).

Antes da administração de NOVALGINA, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, NOVALGINA só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se NOVALGINA for administrada em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e em locais onde recursos para tratamento de emergência estejam disponíveis.

### **Reações hipotensivas isoladas**

A administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide Reações Adversas). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana severa ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento à curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona a longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

### **Gravidez e lactação**

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram matematicamente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

Portanto, recomenda-se não utilizar NOVALGINA durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso de NOVALGINA durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.

Entretanto, NOVALGINA não deve ser utilizada durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração de NOVALGINA.

### **Populações especiais**

**Pacientes idosos:** em pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

**Crianças:** menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona. NOVALGINA Comprimidos não é recomendada para menores de 15 anos.

**Outros grupos de risco:** vide Contraindicações e Advertências.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido. Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações onde estas habilidades são de importância especial (por exemplo, operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

### **Sensibilidade cruzada**

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex. agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Medicamento-medicamento:** a dipirona pode causar redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina. As concentrações da ciclosporina devem, portanto, ser monitoradas quando a dipirona é administrada concomitantemente.

**Medicamento-alimentos:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.

**Medicamento-exames laboratoriais:** não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de dipirona em exames laboratoriais.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

NOVALGINA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** NOVALGINA 500 mg possui validade de 36 meses a partir da data de fabricação. NOVALGINA 1 g possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

**NOVALGINA 500 mg:** comprimido redondo quase branco, biplano, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central.

**NOVALGINA 1 g:** comprimido oblongo quase branco, apresentando uma face gravada e outra face sulcada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Tomar os comprimidos com líquido (aproximadamente  $\frac{1}{2}$  a 1 copo), por via oral.

A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral ou retal é suficiente para obter analgesia satisfatória.

Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.

Para todas as formas farmacêuticas, os efeitos analgésico e antipirético são alcançados 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram aproximadamente 4 horas.

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.

- **NOVALGINA Comprimidos 500 mg:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.
- **NOVALGINA Comprimidos 1 g:** adultos e adolescentes acima de 15 anos:  $\frac{1}{2}$  a 1 comprimido até 4 vezes ao dia.

Não há estudos dos efeitos de NOVALGINA Comprimidos administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

### **Populações especiais**

**Em pacientes com insuficiência renal ou hepática,** recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.

Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Em pacientes idosos e pacientes debilitados** deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

#### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, ele deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

#### **Reações anafiláticas/anafilactoides**

Raramente a dipirona pode causar reações anafiláticas/anafilactoides que, em casos muito raros, podem se tornar graves e que impliquem em risco de vida. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Para a forma farmacêutica comprimidos, estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.

Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, sintomas gastrintestinais.

Estas reações leves podem progredir para formas severas com urticária generalizada, angioedema severo (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, estas reações aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos.

### **Outras reações cutâneas e de mucosas**

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções fixadas por medicamentos; raramente exantema, e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas. Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimado. Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos).

### **Reações hematológicas**

Raramente pode ocorrer o desenvolvimento de leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Agranulocitose pode representar risco de vida e pode ser fatal.

Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo terapia com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.

Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.

### **Reações hipotensivas isoladas**

Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

### **Outras reações adversas**

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex. devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

### **Tratamento**

Não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex. carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

#### DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

MS 1.1300.0058

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira.

CRF-SP n° 5.854

Registrado e fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

#### OU

##### **Comprimidos 1 g**

Registrado e fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

##### **Comprimidos 500 mg**

Registrado e fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Embalado por:

**Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Itaboraí, 1425

CEP 04135-001 - São Paulo – SP



IB010606D

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/01/2013.**

## **REFERÊNCIAS**

Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. Dipyron versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever. *J Int Med Res.* 1988 May-Jun;16(3):225-30.

Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia.* 2001 Jun;21(5):604-10.

Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol.* 2004 Jul-Sep;19(3):197-202. PubMed PMID: 15595715.