

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Comprimido efervescente**

**1 g**

**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos efervescentes 1 g: embalagem com 10 e 100.

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

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido efervescente contém 1000 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aroma de limão, carbonato de sódio, macrogol 6000 e sucralose.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antipirético.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento e foram considerados pacientes que reportaram dor intensa a moderada. 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 500 mg e 1 g versus ácido acetilsalicílico (AAS) 1 g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaleia 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 500 mg e 1 g de dipirona, 1 g 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 500 mg e 1 g sobre 1 g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados (Martínez-Martín et al, 2001).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-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 dipyrone (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.

-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.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

## Dados de segurança pré-clínicos

### Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

### Toxicidade crônica

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

### Mutagenicidade

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

### Carcinogenicidade

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

### Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

## 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 ou pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;

- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

### Reações anafiláticas/anafilactoides

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### 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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### Lesão hepática induzida por drogas

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### Gravidez

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 muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

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

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.

### Lactação

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:** 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 efervescentes 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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

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

NOVALGINA deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

**Prazo de validade:** 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:** comprimido cilíndrico, quase branco a amarelado, biplano. Quando dissolvido em água, forma uma solução límpida, incolor a amarelada, com leve odor de limão.

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

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

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

Dissolver o comprimido em meio copo de água e beber imediatamente após o término da dissolução.

### **Posologia**

**NOVALGINA comprimidos efervescentes 1000 mg:** adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 comprimido até 4 vezes ao dia.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima.

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

Não há estudos dos efeitos de NOVALGINA, comprimidos efervescentes, 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.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

### Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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, doenças/sintomas gastrintestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).



### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto 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.

### **Distúrbios vasculares**

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.

### **Distúrbios renais e urinários**

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.

### **Distúrbios gastrintestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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 de um profissional de saúde.**

Registro: 1.8620.0018

Registrado e Produzido por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada



IB281124

 *Atendimento ao consumidor*  
***sac.brasil@sanofi.com***  
**0800-703-0014**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/04/2013	0263422/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2013	0263422/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2013	Início de comercialização	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Reações Adversas	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
18/06/2014	0485547/14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485547/14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas  Dizeres Legais	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	2. Resultados de Eficácia	VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes  500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos.  1 g com 10 e 100 comprimidos  50 ampolas de 2 mL  Bisnagas de 10 e 20 mL

									Frasco 100 mL 5 supositórios
								VP	Bisnagas de 10 e 20 mL
31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	A petição deve ser desconsiderada, uma vez que foi submetida por engano pela empresa.	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 0729397/15-6, em 17/08/2015.	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes

							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar		
19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		
02/08/2018	0761290/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0761290/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	<b>VP</b> 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? <b>VPS</b> 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
04/10/2019	2331945/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291269/19-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
			18/09/2019	2197488/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/09/2019			

08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b>VPS</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes
08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10
07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10

15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<b>VP</b> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10
23/02/2024	0212920/24-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2024	0212920/24-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2024	<b>VPS</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100  1G COM EFEV CT STR AL AL X 10
09/12/2024	1679151/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2024	1650217/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/12/2024	<b>VP</b> Dizeres Legais  <b>VPS</b> Dizeres Legais	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10

-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO –  Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10
---	---	--	---	---	--	---	---	--------	---



**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Comprimido simples**

**500 mg / 1 g**

**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÕES

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

Comprimidos 1 g: embalagem com 10, 20 ou 100.

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

### COMPOSIÇÃO

#### NOVALGINA 500 mg:

Cada comprimido contém 500 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

#### NOVALGINA 1 g:

Cada comprimido contém 1000 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: estearato de magnésio, macrogol 4000.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifoide, 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 antipiréticos 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 após 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 da 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 via oral ou placebo. A intensidade da dor foi medida através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento e foram considerados pacientes que reportaram dor intensa a moderada. 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% "versus" 19,6% a 28,6% para o placebo ( $p < 0,001$ ) (Tulunay et al, 2004).

Doses orais únicas de dipirona 500 mg e 1 g versus ácido acetilsalicílico (AAS) 1 g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaleia 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 500 mg e 1 g de dipirona, 1 g 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 500 mg e 1 g sobre 1 g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados (Martínez-Martín et al, 2001).

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- 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.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

## Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

## Dados de segurança pré-clínicos

### Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

### Toxicidade crônica

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

## Mutagenicidade

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

#### **Carcinogenicidade**

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

#### **Toxicidade reprodutiva**

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

### **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 ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.**

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

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

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### **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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### **Gravidez**

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.

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.

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.

### **Lactação**

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:** 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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolidinas ou pirazolidinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

## 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 24 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, de formato bi-plano, face superior com gravação “OEP” e sem gravação na face inferior.

**NOVALGINA 1 g:** comprimido oblongo quase branco, face superior com vinco e gravação “N” na face inferior.

**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 o comprimido com líquido (aproximadamente  $\frac{1}{2}$  a 1 copo), por via oral.

#### **Posologia**

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

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

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima. 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.

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

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.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### **Distúrbios cardíacos**

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).



### **Distúrbios do sistema imunológico**

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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, doenças/sintomas gastrointestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto 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.

### **Distúrbios vasculares**

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.

### **Distúrbios renais e urinários**

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.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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 de um profissional de saúde.**

Registro: 1.8620.0018

Registrado e Produzido por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

**IB281124**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Reações Adversas	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	2. Resultados de Eficácia	VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes 500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos 50 ampolas de 2 mL Bisnagas de 10 e 20 mL Frasco 100 mL 5 supositórios

								VP	Bisnagas de 10 e 20 mL
31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	A petição deve ser desconsiderada, uma vez que foi submetida por engano pela empresa.	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 0729397/15-6, em 17/08/2015.	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar		

19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		
01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
30/05/2019	0483714/19-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2018	1112743/18-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	09/05/2019	<b>VPS</b> 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 g com 10 e 100 comprimidos
04/10/2019	2331945/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291269/19-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	1 g com 10 e 100 comprimidos
			18/09/2019	2197488/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/09/2019			

08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b>VPS</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	1 g com 10 e 100 comprimidos
11/01/2021	0129299/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/12/2020	4370445/20-0	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	10/12/2020	<b>VP</b> DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 10
08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 10 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30
24/05/2022	4202094/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2022	4202094/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2022	<b>VP</b> APRESENTAÇÕES  <b>VPS</b> APRESENTAÇÕES	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 20 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 10 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X

									240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30
07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	1G COM EFEV CT STR AL AL X 100 1G COM EFEV CT STR AL AL X 10 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 10 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 20 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30



31/03/2023	0323066/23-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2023	0323066/23-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2023	<p><b>VP</b></p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p>	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30
15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<p><b>VP</b></p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b></p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30
23/02/2024	0212920/24-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2024	0212920/24-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2024	<p><b>VPS</b></p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p>	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30

09/12/2024	1679151/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2024	1650217/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/12/2024	<b>VP</b> Dizeres Legais  <b>VPS</b> Dizeres Legais	VP/VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO –  Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 10 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 20 1 G COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 240 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 100 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANSL X 30

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Solução oral - gotas**

**500 mg/mL**

**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÕES

Solução oral (Gotas) 500 mg/mL: frasco conta-gotas com 10 ou 20 mL.

## USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

## COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 500 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, ácido ascórbico, sacarina sódica di-hidratada, essência meio a meio, metabissulfito de sódio, sorbitol, corante amarelo de quinolina D&C nº 10, hidróxido de sódio, água purificada.

Cada 1 mL de NOVALGINA Gotas equivale a 20 gotas e 1 gota equivale a 25mg de dipirona monoidratada.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Pacientes pediátricos

Estudo clínico comparativo, multinacional, randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia antipirética de dipirona, paracetamol e ibuprofeno em 628 crianças com febre, com idade entre 6 meses a 6 anos. Os três fármacos foram eficazes em baixar a temperatura em 555 pacientes que completaram o estudo. Taxas de normalização de temperatura no grupo dipirona e ibuprofeno (82% e 78%, respectivamente) foram significativamente maiores do que no grupo paracetamol (68%,  $p = 0,004$ ). Depois de 4 a 6 horas, a temperatura média no grupo da dipirona foi significativamente menor que os demais grupos, demonstrando maior normalização da temperatura com a dipirona (Wong et al, 2001).

Em outro estudo clínico aberto, não comparativo foi usada dipirona oral na dose de 10-15 mg/kg cada 6-8 horas para avaliar a redução de temperatura em 93 pacientes pediátricos (3 meses a 12 anos) com febre ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ). Resposta boa ou satisfatória foi observada em 92% dos pacientes (Izhar T, 1999).

### Pacientes adultos

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, foi comparada a eficácia analgésica de dipirona solução oral 500 mg/mL (gotas), cetoprofeno formulação líquida (25 mg ou 50 mg) e placebo em 108 pacientes com idade acima de 18 anos (26 a 28 pacientes por tratamento) com dor pós episiotomia. Todos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo para várias medidas de analgesia, incluindo 4-horas e 6-horas SPID e pontuações TOTPAR. A avaliação global foi considerada como "bom" ou "excelente" por mais de 75% dos pacientes nos grupos de tratamento ativo comparado com 7,4% dos pacientes no grupo placebo (Olson et al, 1999).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clinical pediatrics*. 2001;40(6):313-24.
- Izhar, T. Novalgin in Pain and Fever. *J Pak Med Assoc*. 1999 Sep;49(9):226-7
- Olson NZ, Sunshine A, Zighelboim I, Lange R. Analgesic Efficacy of Liquid Ketoprofen Compared to Liquid Dipyrrone and Placebo Administered Orally as Drops in Postepisiotomy Pain. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Apr;37(4):168-74.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

#### **Toxicidade aguda**

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

#### **Toxicidade crônica**

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

#### **Mutagenicidade**

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deram indicação de um potencial mutagênico.

#### **Carcinogenicidade**

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

#### **Toxicidade reprodutiva**

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

## 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 ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxfembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

### Reações anafiláticas/anafilactoides

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### **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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### **Gravidez**

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 muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

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

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.

### **Lactação**

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:** 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 NOVALGINA. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

**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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

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

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

**Prazo de validade:** 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**

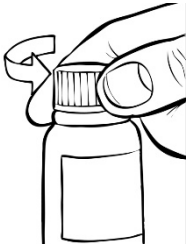

Solução límpida, amarela a amarelo-esverdeada ou amarelo-alaranjada.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### MODO DE USAR

<p><b>Figura 1:</b> Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.</p>	
<p><b>Figura 2:</b> Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.</p>	

### POSOLOGIA

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

#### Cada 1 mL = 20 gotas

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 20 a 40 gotas em administração única ou até o máximo de 40 gotas 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber NOVALGINA Gotas conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Gotas	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	2 a 5 gotas	50 a 125
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 gotas)	500
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	3 a 10 gotas	75 a 250
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 gotas)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	5 a 15 gotas	125 a 375
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 gotas)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	8 a 20 gotas	200 a 500
	Dose máxima diária	80 (4 tomadas x 20 gotas)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	10 a 30 gotas	250 a 750
	Dose máxima diária	120 (4 tomadas x 30 gotas)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	15 a 35 gotas	375 a 875
	Dose máxima diária	140 (4 tomadas x 35 gotas)	3500

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com NOVALGINA.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito em posologia. Não há estudos dos efeitos de NOVALGINA Gotas 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

### Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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, doenças/sintomas gastrintestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). 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.

#### **Distúrbios vasculares**

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.

#### **Distúrbios renais e urinários**

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.

#### **Distúrbios gastrintestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **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 de um profissional de saúde.**

Registro: 1.8620.0018

Registrado e Produzido por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

**IB281124**

 **Atendimento ao consumidor**  
**sac.brasil@sanofi.com**  
**0800-703-0014**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2020	3996161/20-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/11/2020	3996161/20-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	Início de comercialização	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML
08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML
07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML

15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<b>VP</b> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML
09/12/2024	1679151/24-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2024	1650217/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/12/2024	<b>VP</b> Dizeres Legais  <b>VPS</b> Dizeres Legais	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML
-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO –  Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML  500 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 20 ML

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Solução injetável**

**500 mg/mL**



**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÃO

Solução injetável 500 mg/mL: 50 ampolas de 2 mL.

**USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO.**  
**USO INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.**

## COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 500 mg de dipirona monoidratada.

Excipiente: água para injetáveis.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A dipirona injetável foi comparada com placebo em estudos clínicos.

Um estudo comparou dipirona 1 g IV versus placebo para cefaleia tensional em 60 pacientes. Os pacientes que receberam dipirona mostraram uma melhora estatisticamente significativa da dor ( $p < 0,05$ ) comparada com o placebo aos 30 minutos após administração. O ganho terapêutico foi de 30% em 30 minutos e 40% em 60 minutos, com resultados significativamente superiores para dipirona. Foram observadas reduções significativas na reincidência (dipirona = 25%, placebo = 50%) e uso de medicação de resgate (dipirona = 20%, placebo = 47,6%) para o grupo dipirona (Bigal ME, 2002).

Outro estudo comparou dipirona 1 g IV com placebo para o alívio da cefaleia tipo migrânea com aura e sem aura. Foram utilizados sete parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar náuseas, fotofobia e fonofobia. Os pacientes sem aura que receberam dipirona demonstraram uma melhora estatisticamente superior com 30 minutos (29,5% no grupo dipirona versus 10% no grupo placebo) e 60 minutos (65,9% com dipirona e 16,7% com placebo) ( $p < 0,05$ ). Os pacientes que apresentavam aura tiveram comportamento semelhante com 30% de melhora no grupo dipirona versus 3,3% no grupo placebo com 30 minutos e 63,3% versus 13,3% para dipirona e placebo, respectivamente com 60 minutos ( $p < 0,05$ ). Houve melhora também em todos os sintomas associados quando comparados com indivíduos controle (Bigal ME, 2002).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyron for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res.* 2002 Oct;35(10):1139-45. Epub 2002 Oct 13.
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache.* 2002 Oct;42(9):862-71.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

## Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

## Dados de segurança pré-clínicos

### Toxicidade aguda

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

### Toxicidade crônica

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

### Mutagenicidade

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

### Carcinogenicidade

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

### Toxicidade reprodutiva

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

## 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 ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxfembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoietico;

- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 kg, NOVALGINA não deve ser administrada por via intravenosa;

NOVALGINA não deve ser administrada por via parenteral em pacientes com hipotensão ou hemodinâmica instável.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses ou pesando menos de 5 kg, para uso intramuscular e não deve ser usado intravenoso em menores de 11 meses.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

### Reações anafiláticas/anafilactoides

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral (via intravenosa ou intramuscular) está associada a um maior risco de reações anafiláticas/anafilactoides.

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### **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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- a injeção deve ser administrada lentamente;
- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

A injeção intravenosa deve ser administrada muito lentamente (sem exceder 1 mL por minuto) para assegurar que a injeção possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilatoide (vide “Reações Adversas”) e para minimizar os riscos de reações hipotensivas isoladas.

### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompido e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzido em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### **Gravidez**

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 muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

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

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.

### **Lactação**

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

**Crianças:** crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com NOVALGINA. Crianças com idade inferior a 1 ano ou pesando menos de 9 kg não devem ser tratadas com NOVALGINA por via intravenosa (vide Posologia).

**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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

**Medicamento-alimentos:** não há dados disponíveis até o momento sobre a administração concomitante de alimentos e dipirona.

**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.

O uso concomitante de dipirona com metotrexato pode aumentar a toxicidade sanguínea do metotrexato particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária (união das plaquetas que atuam na coagulação), quando administrados concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com precaução em pacientes que tomam baixa dose de ácido acetilsalicílico para cardioproteção.

A dipirona pode causar a redução na concentração sanguínea de bupropiona. Portanto, recomenda-se cautela quando a dipirona e a bupropiona são administradas concomitantemente.

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

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

NOVALGINA Injetável deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 36 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.**

**Após abertas, as ampolas de NOVALGINA devem ser utilizadas imediatamente. A solução remanescente após o uso deve ser descartada.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Solução límpida, quase incolor a amarelada, praticamente livre de partículas.

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

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

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

NOVALGINA injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.

Para assegurar que a administração parenteral de dipirona possa ser interrompida ao primeiro sinal de reação anafilática/anafilatoide e para minimizar o risco de reações hipotensivas isoladas (vide “Reações Adversas”), é necessário que os pacientes estejam deitados e sob supervisão médica. Além disto, a administração intravenosa deve ser muito lenta, a uma velocidade de infusão que não exceda 1 mL (500 mg de dipirona)/minuto, para prevenir reações hipotensivas.

#### **Incompatibilidades/compatibilidades**

NOVALGINA pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer-lactato. Entretanto, tais soluções devem ser administradas imediatamente, uma vez que suas estabilidades são limitadas.

Devido à possibilidade de incompatibilidade, a solução de dipirona não deve ser administrada juntamente com outros medicamentos injetáveis.

#### **Posologia**

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 (NOVALGINA comprimidos, solução oral ou gotas) ou retal (NOVALGINA supositórios) é suficiente para obter analgesia satisfatória.

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

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

Quando da escolha da via de administração, deve-se considerar que a via parenteral está associada com maior risco de reações anafiláticas/anafilatoides.

Caso a administração parenteral de dipirona seja considerada em crianças entre 3 e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular.

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

Visto que reações de hipotensão após administração da forma injetável podem ser dose-dependentes, a indicação de doses únicas maiores do que 1 g de dipirona por via parenteral deve ser cuidadosamente considerada.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito abaixo.

#### **• As seguintes dosagens são recomendadas**

**Adultos e adolescentes acima de 15 anos:** em dose única de 2 a 5 mL (IV ou IM); dose máxima diária de 10 mL.

**Crianças e lactentes:** em crianças com idade inferior a 1 ano, NOVALGINA Injetável deve ser administrada somente pela via intramuscular.

As crianças devem receber NOVALGINA Injetável conforme seu peso segundo a orientação deste esquema:

Peso	Intravenosa (IV)	Intramuscular (IM)
Lactentes de 5 a 8 kg	--	0,1 - 0,2 mL



Crianças de 9 a 15 kg	0,2 - 0,5 mL
Crianças de 16 a 23 kg	0,3 - 0,8 mL
Crianças de 24 a 30 kg	0,4 - 1,0 mL
Crianças de 31 a 45 kg	0,5 - 1,5 mL
Crianças de 46 a 53 kg	0,8 - 1,8 mL

Caso necessário, NOVALGINA Injetável pode ser administrada até 4 vezes ao dia.

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

### 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

### Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se durante a injeção 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, doenças/sintomas gastrintestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas, raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). 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.

### **Distúrbios vasculares**

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. A administração intravenosa rápida pode aumentar o risco de reações hipotensivas.

### **Distúrbios renais e urinários**

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.

### **Distúrbios gerais e no local da administração**

Reações locais e dor podem aparecer no local da injeção, incluindo flebites.

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

### **Distúrbios gastrintestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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**

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Registro: 1.8620.0018



Registrado e Produzido por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**  
Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP  
CNPJ: 38.391.432/0001-43  
Industria Brasileira - ® Marca Registrada

**IB281124**

 *Atendimento ao consumidor*  
***sac.brasil@sanofi.com***  
**0800-703-0014**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Reações Adversas	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
23/07/2013	0598022/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2012	0448171/12-2	Suspensão Temporária de Fabricação	21/11/2012	Exclusão da apresentação 500 MG/ML SOL INJ CT 10 EST X 50 AMP VD AMB X 5 ML	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
18/06/2014	0485547/14-7	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485547/14-7	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas  Dizeres Legais	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
17/08/2015	0729397/15-6	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729397/15-6	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	2. Resultados de Eficácia	VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes  500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos  1 g com 10 e 100 comprimidos  50 ampolas de 2 mL  Bisnagas de 10 e 20 mL  Frasco 100 mL  5 supositórios

								VP	Bisnagas de 10 e 20 mL
31/08/2016	2240253/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	A petição deve ser desconsiderada, uma vez que foi submetida por engano pela empresa.	VP/VPS	500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos
09/09/2016	2268487/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268487/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 0729397/15-6, em 17/08/2015.	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
01/12/2016	2548706/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548706/16-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar		
19/01/2017	0100590/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	0100590/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		

01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
04/10/2019	2331945/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291269/19-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
			18/09/2019	2197488/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/09/2019			
08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2192926/20-2	10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	50 ampolas de 2 mL
08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CT EST 50 AMP VD AMB X 2 ML

07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	<p><b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CT EST 50 AMP VD AMB X 2 ML
15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<p><b>VP</b> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b> DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CT EST 50 AMP VD AMB X 2 ML
09/12/2024	1679151/24-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2024	1650217/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/12/2024	<p><b>VP</b> Dizeres Legais</p> <p><b>VPS</b> Dizeres Legais</p>	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CT EST 50 AMP VD AMB X 2 ML

-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO –  Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	500 MG/ML SOL INJ CT EST 50 AMP VD AMB X 2 ML
---	---	---	---	---	---	---	---	--------	---

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Solução oral**

**50 mg/mL**

**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÃO

Solução oral (Infantil) 50 mg/mL: frascos com 100 mL + seringa dosadora.

Solução oral (Infantil) 50 mg/mL: frascos com 100 mL + copo dosador.

## USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES.

## COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 50 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: sacarose líquida, formaldeído bissulfito de sódio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, ácido cítrico anidro, corante eritrosina, essência de framboesa, água purificada.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como antitérmico e analgésico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da dipirona xarope foi avaliada em um estudo clínico comparando com xarope de paracetamol em 120 crianças febris com idade entre 4 e 10 anos. Infecções virais do trato respiratório foram as principais queixas e as temperaturas de base foram comparáveis em ambos os grupos (38,4°C para a dipirona e 39,3°C para o paracetamol).

Trinta minutos após uma única dose foi observada redução acentuada na febre com ambas as drogas.

A dipirona pareceu ser significativamente superior ao paracetamol, 1,5 h a 6 h após a ingestão da droga. O início da ação foi a mesma com ambas as drogas, mas o efeito antipirético durou mais tempo com a dipirona. A faixa de dose foi 13,2-22,3 mg/kg de dipirona e 15,0-39,2 mg/kg de paracetamol. Altas doses de paracetamol não resultaram em um maior efeito antipirético (Adam, 1994).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. Eur J Pediatr 1994; 153: 394-402.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

## **Dados de segurança pré-clínicos**

### **Toxicidade aguda**

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

### **Toxicidade crônica**

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

### **Mutagenicidade**

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

### **Carcinogenicidade**

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

### **Toxicidade reprodutiva**

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

## **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, isopropilaminofenazona) ou a pirazolidinas (ex.: fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

### Reações anafiláticas/anafilactoides

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### 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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompido e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzido em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### **Gravidez**

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 muito elevadas que foram tóxicas às mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

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

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.

### **Lactação**

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:** 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 NOVALGINA. É recomendada supervisão médica quando se administra dipirona a crianças pequenas.

**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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolonas ou pirazolidinas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar (sacarose líquida 3,5 g/5 mL).** Portanto, para pacientes diabéticos, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

**Prazo de validade:** 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**

Solução xaroposa límpida, de cor rosa e odor de framboesa.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



### **MODO DE USAR**

Recomenda-se que, para a administração da solução oral, seja utilizada a seringa ou copo dosador que acompanha o frasco na embalagem.

### **Instruções para uso da seringa dosadora:**

**1º passo:** Coloque a tampa interna que acompanha a seringa dosadora no frasco de NOVALGINA Infantil.



<p><b>2º passo:</b> Encaixe a seringa dosadora no orifício da tampa interna do frasco, vire o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a marca correspondente à dosagem indicada para o paciente.</p>	
<p><b>3º passo:</b> Administre o conteúdo da seringa diretamente na boca do paciente.</p>	
<p><b>4º passo:</b> Após a administração, lave a seringa com água e guarde-a na respectiva caixa para que possa ser utilizada novamente.</p>	

Não é necessário agitar o produto.

A seringa foi desenvolvida exclusivamente para a administração de NOVALGINA Infantil e não deve ser utilizada para administração de outros medicamentos.

#### Instruções para uso do copo dosador:

**1º passo:** Retire a tampa externa.

**2º passo:** Verifique a dosagem indicada para o paciente com o auxílio da tabela abaixo e meça utilizando o copo dosador.

**3º passo:** Administre o conteúdo do copo dosador diretamente na boca da criança.

**4º passo:** Após a administração, lave o copo dosador com água e guarde-o na respectiva caixa para que possa ser utilizado novamente.

Não é necessário agitar o produto.

#### POSOLOGIA

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.

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

Adultos e adolescentes acima de 15 anos: 10 a 20 mL em administração única ou até o máximo de 20 mL, 4 vezes ao dia.

As crianças devem receber NOVALGINA Infantil conforme seu peso seguindo a orientação deste esquema:

Peso (média de idade)	Dose	Solução oral (em mL)*	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dose única	1,25 a 2,5	62,5 a 125
	Dose máxima diária	10 (4 tomadas x 2,5 mL)	500
9 a 15 kg (1 a 3 anos)	Dose única	2,5 a 5	125 a 250
	Dose máxima diária	20 (4 tomadas x 5 mL)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 anos)	Dose única	3,75 a 7,5	187,5 a 375
	Dose máxima diária	30 (4 tomadas x 7,5 mL)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 anos)	Dose única	5 a 10	250 a 500
	Dose máxima diária	40 (4 tomadas x 10 mL)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 anos)	Dose única	7,5 a 15	375 a 750
	Dose máxima diária	60 (4 tomadas x 15 mL)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 anos)	Dose única	8,75 a 17,5	437,5 a 875
	Dose máxima diária	70 (4 tomadas x 17,5 mL)	3500

\* utilizar seringa ou copo dosador.

Crianças menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com NOVALGINA.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima.

Não há estudos dos efeitos de NOVALGINA Infantil 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.

**Para pacientes diabéticos**, recomenda-se a administração de comprimidos ou gotas ao invés de solução oral (NOVALGINA Infantil). Os carboidratos contidos em 5 mL de solução oral correspondem a 3,5 g de glicose.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ )

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ )

### Distúrbios cardíacos

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

### Distúrbios do sistema imunológico

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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, doenças/sintomas gastrintestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

### Distúrbios do sangue e sistema linfático

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). 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.



### **Distúrbios vasculares**

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.

### **Distúrbios renais e urinários**

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.

### **Distúrbios gastrintestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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 de um profissional de saúde.**

Registro: 1.8620.0018

Registrado e Produzido por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

**IB281124**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**





**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/03/2013	0238633/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	0238633/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas, Reações Adversas e Dizeres Legais	VP/VPS	Frasco 100 mL
19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Frasco 100 mL
18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	Frasco 100 mL
17/08/2015	0729397/15-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729397/15-6	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	2. Resultados de Eficácia	VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes  500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos  1 g com 10 e 100 comprimidos  50 ampolas de 2 mL  Bisnagas de 10 e 20 mL

									Frasco 100 mL 5 supositórios
								VP	Bisnagas de 10 e 20 mL
31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	A petição deve ser desconsiderada, uma vez que foi submetida por engano pela empresa.	VP/VPS	Frasco 100 mL
09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 0729397/15-6, em 17/08/2015.	VP/VPS	Frasco 100 mL
01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	Frasco 100 mL
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar		

19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Frasco 100 mL
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		
02/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Frasco 100 mL
04/10/2019	2331945/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291269/19-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	Frasco 100 mL
			18/09/2019	2197488/19-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/09/2019			
08/07/2020	2192926/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2192926/20-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Frasco 100 mL

08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<p><b>VP</b></p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
23/10/2023	1143444/23-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2023	1143444/23-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2023	<p><b>VP</b></p> <p>APRESENTAÇÃO</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>APRESENTAÇÃO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP

15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<p><b>VP</b></p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b></p> <p>DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	<p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS</p> <p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP</p>
09/12/2024	1679151/24-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2024	1650217/24-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	03/12/2024	<p><b>VP</b></p> <p>Dizeres Legais</p> <p><b>VPS</b></p> <p>Dizeres Legais</p>	VP/VPS	<p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS</p> <p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP</p>
-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO –  Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p><b>VP</b></p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	<p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS</p> <p>50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP</p>

**NOVALGINA<sup>®</sup>**  
**(dipirona monoidratada)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Supositório**

**300 mg**

**NOVALGINA®**  
dipirona monoidratada

## APRESENTAÇÃO

Supositório retal 300 mg: embalagem com 5 supositórios.

**USO RETAL (ANAL). USO PEDIÁTRICO DE 4 ANOS ATÉ 14 ANOS.**

## COMPOSIÇÃO

Cada supositório retal contém 300 mg de dipirona monoidratada.

Excipientes: lecitina de soja e mistura de glicerídeos de ácidos graxos saturados.

## 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico fase II, prospectivo, randomizado e duplo cego, 300 mg de dipirona supositório foi comparada com 100 mg de nimesulida supositório no controle da dor pós-operatória em 45 crianças com idade entre 4 e 8 anos e peso corporal entre 16,5 e 62,5 kg (mediana 29,12 +/- 10,48 kg). Após 1 dia de tratamento com dipirona, a dor foi avaliada como nula ou média em 71% dos pacientes e 29% dos pacientes ainda reportavam dor moderada. Após 2 dias de tratamento, 67% das crianças que ainda tiveram dor no dia anterior, estavam livres de sintomas. Após 1 dia de tratamento com nimesulida, a dor foi avaliada como nula ou média em 73% dos pacientes e 27% dos pacientes ainda reportavam dor moderada. Após 2 dias de tratamento, 75% das crianças que ainda tiveram dor no dia anterior, estavam livres de sintomas. A eficácia do tratamento foi avaliada pelo observador como boa e muito boa em 75% dos casos no grupo que recebeu dipirona e em 66% dos casos no grupo que recebeu nimesulida. Não houve diferença estatística quanto ao controle da dor nos dois grupos. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, não tendo sido reportadas reações locais (Scharli et al, 1990).

Em outro estudo clínico aberto, 70 pacientes pediátricos com idade entre 1 a 12 anos foram avaliados quanto ao efeito antipirético da apresentação supositório (300 mg) de dipirona, buscando-se determinar a velocidade de absorção, pico de ação, duração de efeito e dose terapêutica eficaz (mg/kg peso). Todos os pacientes receberam uma única dose de apresentação estabelecendo-se, para efeito de análise comparativa, três faixas de dosagem quanto à dose terapêutica administrada ( $\leq 14$  mg/kg; 15 a 20 mg/kg e  $\geq 21$  mg/kg). Os dados obtidos permitiram concluir-se por boa velocidade de absorção pela mucosa retal (queda de 1,5-C obtida entre 90 e 120 minutos), pico de ação ao final de 180 minutos, duração de efeito antipirético superior a 6 horas e dose terapêutica eficaz entre 15 e 20 mg/kg peso (17,9 + ou - 1,6 mg/kg) (Almeida et al, 1986).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-Scharli AF, Brulhart K, Monti T. Pharmacokinetics and Therapeutic Study: with nimesulide Suppositories in Children with Post-operative pain and inflammation. J Inter Med Research 1990; 18:315-321.

-Almeida S; Cortes, F A S W; Nonino J O. Avaliação indireta da biodisponibilidade e da dose terapêutica eficaz de dipirona/supositório no tratamento de hiperpirexia em pediatria / Indirect evaluation of the bioavailability and effective therapeutic dosage of dipyron/suppository in the treatment of hyperpyrexia in pediatrics. Pediatric mod 1986; 21(7): 400-6.

## 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-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (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 ciclo-oxigenase, a COX-3.

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

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

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.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

#### **Toxicidade aguda**

As doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação taquipneia e convulsões pré-morte.

#### **Toxicidade crônica**

As injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

#### **Mutagenicidade**

Estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos “in vitro” e “in vivo” com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

#### **Carcinogenicidade**

Estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

#### **Toxicidade reprodutiva**

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

## **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 ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;
- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação”).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Agranulocitose:** induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se NOVALGINA for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide “Contraindicações”).

**Pancitopenia:** em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

**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”).

**Reações cutâneas graves adversas:** o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide “Contraindicações”).

### Reações anafiláticas/anafilactoides

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

- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite 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 ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou 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 realizada sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante à NOVALGINA.

### **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.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:

- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;
- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.

Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração de NOVALGINA em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.

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 grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.

NOVALGINA deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide “Posologia e Modo de Usar”).

### **Lesão hepática induzida por drogas**

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imunoalérgico.

Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompido e a função hepática avaliada.

A dipirona não deve ser reintroduzido em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

### **Gravidez**

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 muito elevadas que foram tóxicas as mães. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso de NOVALGINA durante a gravidez.

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

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.

### **Lactação**

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

**Crianças:** o uso de NOVALGINA Supositórios é inadequado em crianças com idade inferior a 4 anos ou pesando menos de 16 kg.

**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 em que estas habilidades são de importância especial (ex.: 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 pirazolonas ou pirazolidinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras:**

A dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.

A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

**valproato:** A dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.

Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.

A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetil salicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.

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

**Medicamento-exames laboratoriais:** foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

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

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

**Prazo de validade:** 36 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**

Supositórios branco-amarelados, de forma cilíndrica, com uma das extremidades ovalada.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os supositórios devem ser aplicados por via retal (anal).

### Instruções para aplicação

Os supositórios de NOVALGINA são indicados especialmente para reduzir a febre ou aliviar a dor em pacientes com dificuldade para engolir comprimidos e líquidos. NOVALGINA também pode substituir, de acordo com orientação médica, a aplicação de analgésicos injetáveis.

Para obter a máxima eficácia analgésica/antitérmica de NOVALGINA Supositórios, siga corretamente as instruções abaixo:

1. Mantenha sempre a embalagem do supositório em local fresco. Caso os supositórios se apresentem amolecidos pelo calor, mergulhe a embalagem de alumínio por alguns segundos em água gelada para que voltem à consistência original.
2. Seguindo o picote na embalagem de alumínio destaque apenas o supositório a ser utilizado.
3. Antes de aplicar o supositório, lave bem as mãos e, se possível, desinfete-as com álcool.
4. A embalagem de alumínio de NOVALGINA já vem com uma pré-abertura que facilita a retirada do supositório. Basta forçar esta pré-abertura e o supositório sairá, inteiro, pronto para ser usado.
5. Com o dedo polegar e o indicador afaste as nádegas e introduza o supositório na cavidade anal.
6. Comprima suavemente uma nádega contra a outra, durante alguns segundos, para evitar que o supositório volte.

### Posologia

**NOVALGINA supositório 300 mg:** crianças de 4 a 14 anos: 1 supositório até 4 vezes ao dia.

Crianças menores de 4 anos ou pesando menos de 16 kg não devem ser tratadas com supositórios.

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.

Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima.

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

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

### 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.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### **Distúrbios cardíacos**

Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

### **Distúrbios do sistema imunológico**

A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações.

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, doenças/sintomas gastrintestinais.

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

Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.

### **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Anemia aplástica, agranulocitose (vide “Advertências e Precauções”) e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após NOVALGINA ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações.

Para os sinais típicos de agranulocitose, consulte a seção 5 (“Advertências e Precauções”). 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.

### **Distúrbios vasculares**

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.

### **Distúrbios renais e urinários**

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.

### **Distúrbios gastrintestinais**

Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal.

**Distúrbios hepatobiliares**

Lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide “Advertências e Precauções”).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**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.**

Registro: 1.8620.0018

Importado e Registrado por: **Opella Healthcare Brazil Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 - Suzano - SP

CNPJ: 38.391.432/0001-43

Produzido por: **Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V**

Acueducto Del Alto Lerma n° 2, C.P. 52740

Zona Industrial Ocoyoacac - Estado de México

**IB281124**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	0376157/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2013	Características farmacológicas, Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Reações Adversas	VP/VPS	5 supositórios
19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	0128573/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	5 supositórios
18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	0485547/14-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	5 supositórios
17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729397/15-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	2. Resultados de Eficácia	VPS	10 e 100 comprimidos efervescentes 500 mg com 30, 100 e 240 comprimidos 1 g com 10 e 100 comprimidos 50 ampolas de 2 mL Bisnagas de 10 e 20 mL Frasco 100 mL 5 supositórios

								VP	Bisnagas de 10 e 20 mL
31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	2240253/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	A petição deve ser desconsiderada, uma vez que foi submetida por engano pela empresa.	VP/VPS	5 supositórios
09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268487/16-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Esta bula trata-se da mesma versão submetida no expediente nº 0729397/15-6, em 17/08/2015.	VP/VPS	5 supositórios
01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548706/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	5 supositórios
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar		
19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	0100590/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	5 supositórios
							5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas		



01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0761290/18-7	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	5 supositórios
04/10/2019	2331945/19-3	10451 – MEDICAMENTO O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291269/19-4	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	5 supositórios
08/07/2020	2192926/20-2	(10451) – MEDICAMENTO O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2192926/20-2	(10451) – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b>VPS</b> 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	5 supositórios
08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	0907720/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/03/2021	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SUP RET CT STR X 5
07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	4391518/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2022	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME	VP/VPS	300 MG SUP RET CT STR X 5

							CAUSAR?  <b>VPS</b> 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
15/02/2024	0173719/24-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2023	0999302/23-0	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/11/2023	<b>VP</b> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SUP RET CT STR X 5
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SUP RET CT STR X 5