

**Opella.**

**NOVALGINA<sup>®</sup> FLASH**  
**(dipirona monoidratada + cafeína)**

**Opella Healthcare Brazil Ltda.**

**Comprimido**

**1g +130mg**

## **NOVALGINA® FLASH**

dipirona monoidratada  
cafeína anidra

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos simples: embalagem com 8 e 16 comprimidos.

### **USO ORAL. USO ADULTO.**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

dipirona monoidratada.....	1000mg
cafeína anidra .....	130mg
excipientes q.s.p. ....	1 comprimido

(hiprolose, celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício e estearato de magnésio).

### **1. INDICAÇÕES**

NOVALGINA FLASH (dipirona monoidratada + cafeína anidra) está indicado como analgésico, especialmente nos casos de cefaleias e enxaquecas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O uso da dipirona na dor severa foi documentado em volumosa quantidade de estudos clínicos, existindo consenso geral de que a dipirona pode frequentemente substituir a morfina, sendo às vezes, até mesmo superior aos opiáceos. Sua eficácia analgésica vem sendo confirmada pelo seu amplo uso clínico por mais de 60 anos no tratamento da dor de intensidade moderada ou severa, no pós-peratório<sup>1</sup>, na cólica renal<sup>2</sup>, biliar<sup>3</sup> e no pós-parto.<sup>4</sup>

A cafeína, como adjuvante de analgésicos é capaz de aumentar em até 40% o efeito analgésico de substâncias associadas.<sup>1</sup>

Estudo realizado com a cafeína e estudos de revisão da literatura concluíram que a adição de 65mg de cafeína a um comprimido de analgésico administrado em doses de dois comprimidos resulta em maior efeito analgésico.<sup>5</sup>

Analgésicos contendo cafeína são uma importante opção terapêutica para o tratamento de pacientes com dor.<sup>5</sup> Vários autores descreveram melhora das cefaleias tensionais ou aquelas secundárias à punção dural ou à baixa pressão do fluxo cérebro-espinal com uso da cafeína, provavelmente por aumento do tônus cerebrovascular (vasoconstrição) e diminuição do fluxo cerebrovascular.<sup>6</sup>

Em pacientes com cefaleia, a cafeína produz um efeito positivo no humor. Em doses de 65 a 500mg, a cafeína melhora o desempenho psicomotor e o estado de alerta.<sup>6</sup>

A cafeína quando associada à dipirona é capaz de potencializar seu efeito analgésico. Esta potencialização de efeito analgésico produzida pela cafeína também já foi demonstrada com o paracetamol, existindo alguns produtos comercializados com esta associação. Além desses efeitos mencionados, a cafeína, como psicoestimulante, diminui a sensação de fadiga, facilitando o trabalho intelectual e combatendo a sonolência.

A cefaleia do tipo tensional episódica e a enxaqueca são formas muito comuns de cefaleia sendo seu tratamento farmacológico realizado com medicações analgésicas isoladas ou associadas a ansiolíticos, cafeína, codeína ou anti-inflamatórios não hormonais, sendo que para a enxaqueca há também os derivados ergóticos isolados e associados, e os triptanos. O presente estudo visou avaliar, do ponto de vista clínico, a segurança e a eficácia terapêutica da associação dipirona e cafeína, quando comparada com a dipirona isolada, em pacientes com cefaleia do tipo tensional episódica ou enxaqueca.<sup>7</sup>

A redução da dor observada nos primeiros 15 minutos após administração do primeiro comprimido da associação foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) ao observado com dipirona isolada justificando o uso da associação no controle da crise de cefaleia.

Além disso, embora sem significância estatística, a necessidade de se tomar um segundo comprimido foi menor quando se usou a associação (3,9% X 8,0%), a eficácia na redução da dor foi maior tanto com um comprimido da associação (83,38% X 80,9%) como com dois comprimidos (95,7% X 83,9%), os pacientes medicados com a associação apresentaram menor número de crises (154 X 188) e a incidência de eventos adversos foi menor com associação do que com a dipirona isolada (36,6% X 54,5%).

Com base nos resultados, conclui-se a eficácia da associação no medicamento analgésico composto de 500mg de dipirona associada a 65mg de cafeína.<sup>7</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lal A, Pandey K, Chandra P, et al. Dipyrone for treatment of postoperative pain. *Anaesthesia*. 1973;28(1):43-7.
2. Simons E. Zur spasmolyse und analgesie in der urologie. *Méd Welt*. 1964: 2553.
3. Demling L. Therapie der cholecystitis und cholelithiasis. *Med Klin*. 1959;54:1543.
4. König NA, et al. Dipirona magnesiana no trabalho de parto. *Rev Bras Clin Ter*. 1972;1:809.
5. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA*. 1984;251(13):1711-8.
6. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*. 1993;45(1):43-85.
7. Rabello DG, Carvalho DS, Figueiró JAB. Estudo clínico randomizado, duplo - cego comparativo, da associação dipirona + cafeína versus dipirona isolada no tratamento da crise de cefaleia. Protocolo FAR-DICA 00112005.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

#### Dipirona

O mecanismo de ação analgésica da dipirona ainda não se encontra plenamente elucidado, pois a ação analgésica da dipirona parece ocorrer nas diferentes fases da informação dolorosa. Diversos estudos apontam que a dipirona e seus principais metabólitos possuem ação central e periférica combinada. Assim como outros AINÉs, a dipirona tem seu mecanismo de ação analgésico e anti-inflamatório atribuído à inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e, portanto, ao bloqueio da síntese de prostaglandinas. Os metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA) são capazes de bloquear a COX e assim inibir a agregação plaquetária, a síntese de tromboxano das plaquetas e a produção de citocinas pró-inflamatórias, gerando o efeito analgésico. O efeito inibidor do 4-MAA e 4-AA foi confirmado *in vitro*. Além da inibição das prostaglandinas, existem evidências de que ocorra a ativação do óxido nítrico via GMP cíclico para dessensibilização do nociceptor. Já com relação aos efeitos centrais da dipirona, há evidências que a dipirona atua no centro hipotalâmico regulador de temperatura para reduzir a febre através da inibição da COX3, porém outros estudos indicam que a dipirona reduz a febre por um mecanismo prostaglandina -independente, o que torna a dipirona um fármaco de ação mais ampla e eficiente no combate à febre. A ação analgésica no SNC pode estar associada à ativação do sistema opioidérgico, pois seu efeito é bloqueado pela naloxona e há evidências de que o fármaco é capaz de estimular a liberação de βendorfinas. Um sinergismo peptidérgico (k) e serotoninérgico (subtipo 5HT1) e um antagonismo glutamatérgico (NMDA) já foram sugeridos na literatura indicando ação multimodal da dipirona.

#### Cafeína

A cafeína é uma metilxantina que tem efeitos antinociceptivos principalmente através do antagonismo dos receptores de adenosina e inibição da síntese de prostaglandinas, sendo farmacologicamente similar a outras drogas xantínicas como a teobromina e teofilina. Entretanto, estas substâncias são diferentes quanto à intensidade de suas ações nas diversas estruturas orgânicas. Assim, os efeitos da cafeína no SNC e nos músculos esqueléticos são maiores que os das outras xantinas.

Em outros locais, a teofilina apresenta maior atividade do que a cafeína. A cafeína inibe competitivamente a fosfodiesterase, enzima que degrada o AMP-cíclico. O aumento dos níveis intracelulares do AMP-cíclico é responsável por muitas das ações farmacológicas da cafeína.

#### Efeito sobre o sistema nervoso central

A cafeína estimula todas as áreas do SNC. Doses orais de 100 a 200mg estimulam o córtex cerebral, produzindo um fluxo de pensamento mais rápido e claro, maior disposição em pacientes com fadiga e melhor coordenação motora. Os efeitos corticais da cafeína são moderados e de curta duração, quando se compara com os produzidos pelas anfetaminas. Em doses ligeiramente maiores que as habituais, estimula os centros vagais modulares, respiratórios e vasomotores, originando bradicardia, vasoconstrição e aumento da frequência respiratória.

#### Efeitos cardiovasculares

A cafeína produz efeito inotrópico no miocárdio e efeito cronotrópico positivo sobre o nódulo sinoatrial causando aumento passageiro na frequência cardíaca, força de contração, ejeção cardíaca e trabalho cardíaco.

A cafeína produz efeito vasoconstritor cerebral e vasodilatador periférico, diminuindo a resistência periférica. O efeito desta diminuição (e possivelmente a estimulação cardíaca vagal) sobre a pressão arterial é compensado pelo aumento da ejeção cardíaca (e possivelmente estimulação da área vasomotora medular). O efeito geral da cafeína sobre o coração e pressão arterial depende da predominância dos efeitos do SNC ou dos efeitos periféricos. Geralmente doses terapêuticas de cafeína aumentam a pressão arterial apenas levemente em pessoas saudáveis. A ingestão crônica de cafeína tem pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão arterial em pessoas saudáveis. A ingestão crônica de cafeína tem pequeno ou nenhum efeito sobre a pressão arterial, frequência cardíaca,

concentração plasmáticas de catecolaminas, ou atividade da renina plasmática. Indivíduos com hipertensão arterial discreta não parecem apresentar aumento da susceptibilidade para efeitos vasopressores da cafeína ou maior resistência à tolerância para os efeitos cardiovasculares que se desenvolvem com a administração prolongada.

## **Outros efeitos**

A cafeína estimula a musculatura esquelética voluntária, aumenta a força de contração e diminui a fadiga muscular. Também estimula a secreção gástrica das células parietais. Ela aumenta o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular e diminui a reabsorção de sódio e água nos túbulos proximais, ocasionando leve diurese; estimula a glicogênese e a lipólise, mas o aumento dos lipídeos plasmáticos e da glicemia são usualmente insignificantes.

## **Propriedades farmacocinéticas**

### **Dipirona**

A dipirona foi administrada a ratos e cães por via intravenosa, oral e retal. Após administração intravenosa de dose de 50mg/Kg de dipirona marcada, a radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após cinco minutos da administração, o teor plasmático era de apenas 7% (ratos) e 13% (cães).

A absorção oral em ratos e cães foi rápida, uniforme e virtualmente completa após administração de 50mg/kg de dipirona marcada, a radioatividade desapareceu muito rapidamente do sangue. Após 5 minutos da administração, os níveis plasmáticos foram de 60% a 80% da concentração máxima.

Supositórios contendo 1.000mg de dipirona foram administrados por via retal a cães. A absorção da droga foi mais lenta e menos uniforme do que o observado com a via oral. Apesar da dose ser mais elevada, a concentração máxima plasmática foi a metade da obtida por via oral.

No período de 2 a 8 horas após a administração os níveis plasmáticos mantiveram-se em platô. Após este período, a concentração caiu de modo similar à administração oral e intravenosa. As comparações das AUCs para as três vias demonstraram que a absorção retal foi 50 a 60% menor que a oral. A meia-vida de eliminação do sangue foi de 3 horas para o rato e de 5 horas para o cão. Com um a dois dias após a dose, a concentração caiu 1% a 3% da concentração máxima. Numa subsequente fase de eliminação lenta, a concentração caiu, com uma meia-vida de 10 dias para o rato e 4 dias para o cão. Cerca de 90% da dose foi eliminada pela urina.

No momento em que se atingiu a concentração máxima plasmática, a distribuição da radioatividade nos órgãos e tecidos foi muito semelhante no rato e no cão. Assim, nos órgãos de excreção, a excreção foi de apenas 20 a 60% menor do que no plasma. Em outros tecidos a concentração foi até de 50% mais baixa do que no plasma.

Como a eliminação é rápida, as concentrações em órgãos e tecidos foram mínimas 1 semana após a administração. Níveis mensuráveis só foram detectados no fígado de cães, numa concentração de 2,4µg/g correspondente a 0,2% da radioatividade administrada.

Em humanos, após administração oral, a dipirona é hidrolisada no intestino em sua porção ativa, 4 - N-metilaminoantipirina (4-MAA) e é quase completamente absorvida nessa forma (Levy et al., 1995). 4-MAA é metabolizada no fígado em outros metabólitos: 4-aminoantipirina (4-AA), 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA). Principalmente a 4-MAA, mas também o 4-AA são metabolicamente ativos e contribuem para o efeito clínico.

A biodisponibilidade absoluta do 4-MAA é de aproximadamente 85% para os comprimidos, 89% para a solução gotas, 54% para o supositório e 87% para a injeção intramuscular. Para soluções orais, o efeito do alimento é clinicamente insignificante na farmacocinética do 4-MAA.

O  $T_{max}$  foi alcançado entre 1,4 e 2 horas após a dose oral de 0,75, 1,5 e 3g e esses resultados indicam absorção por um processo não saturado. Os valores de AUC (Area Under Curve) para 4-AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para 4-MAA. Nenhum dos principais metabólitos da dipirona é amplamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para 4-MAA e 48% para 4-AA, 18% para FAA e 14% para AAA.

### **Cafeína**

Estudos de farmacocinética em roedores salientam que a cafeína plasmática e os níveis de seus metabólitos refletem a concentração cerebral e sugerem que a cafeína penetra no tecido cerebral por simples difusão. Esta penetração é rápida, sendo observados níveis significativos dentro de 5 minutos após administração oral e concentração máxima em 30 minutos. A meia-vida da cafeína em humanos varia de 3 a 5 horas, sendo diferente entre as espécies animais estudadas.

## **Metabolismo**

### **Dipirona**

A dipirona em ratos, 70% da droga excretada pelos rins, consiste de 4-N-acetilaminoantipirina, 4-metilaminoantipirina e 4-aminoantipirina. A estrutura de outros metabólitos não foi identificada. Após a administração oral de dipirona, o principal metabólito identificado foi o 4-Nacetilaminoantipirina; após a administração intravenosa foi detectado o 4-aminoantipirina. O metabólito acetilado não foi encontrado no cão e os outros metabólitos ocorreram em menor quantidade.

Entre 50 e 70% da radioatividade excretada por via renal permaneceu na origem do cromatograma de camada fina. Após incubação desta porção com beta-glicuronidase, o metabólito mais importante foi a 4-hidroxi antipirina. Metabólitos como antipirilureia, ácido rubazônico e ácido metil-rubazônico identificados anteriormente, não foram identificados no rato e cão.

## **Cafeína**

A cafeína é bem absorvida após administração oral. A absorção por esta via é tão rápida quanto a administração endovenosa. Quanto à via retal, a absorção é mais lenta e irregular. A cafeína pode diminuir a acidez gástrica, estimulando diretamente as células parietais. Os primeiros estudos revelaram que a cafeína reduziria o esvaziamento gástrico em ratos, em parte, pelo relaxamento dos músculos lisos.

A cafeína se distribui na maioria dos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica, a placenta e é excretada no leite materno. A ligação às proteínas é relativamente baixa (30 - 40%). A cafeína, especificamente, e as metilxantinas em geral, reduzem o fluxo sanguíneo hepático. Esta ação parece ser mediada pelo antagonismo da cafeína sobre a ação vasodilatadora da artéria hepática e veia porta produzida pela adrenalina. A redução da circulação hepática induzida pela cafeína serviria para reduzir o clearance metabólico ou as substâncias que possuem eliminação primária através do fígado. A cafeína e as metilxantinas aumentam o fluxo da microcirculação da mucosa gástrica, uma ação secundária dos seus efeitos sobre o AMP-cíclico. Nas alças jejunais e ileais, a cafeína pode aumentar a absorção das drogas devido a um aparente aumento no fluxo sanguíneo mesentérico.

A cafeína é metabolizada quase completamente no fígado em seus principais metabólitos dimetilxantinas paraxantina, teobromina e teofilina. A principal enzima envolvida na biotransformação da cafeína é a CYP 1A2, responsável por mais de 95% da depuração da cafeína.

A meia-vida de eliminação é relativamente variável (2 - 12 horas). A cafeína e seus metabólitos (derivados da xantina e do ácido úrico) são excretados principalmente por via renal (86% da dose em 48 horas). Apenas 0,5% a 2% da cafeína ingerida administrada é excretada não transformada na urina.

## **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**

### **Dipirona**

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.

### **Cafeína**

A cafeína não é mutagênica, mas clastogênica e/ou aneugênica em vários testes relevantes de *genotoxicidade in vitro* com evidências limitadas *in vivo*.

## **Carcinogenicidade**

### **Dipirona**

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

### **Cafeína**

Há evidências inadequadas para a carcinogenicidade em animais experimentais e humanos.

## **Toxicidade reprodutiva**

### **Dipirona**

Estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

### **Cafeína**

Foi relatado que a cafeína em doses maternotóxicas produz inibição do desenvolvimento do sistema esquelético e malformações grosseiras em animais de laboratório, o que é causado por distúrbios hemodinâmicos maternos. No entanto, não há evidências para apoiar um efeito teratogênico da cafeína em humanos. A cafeína em doses orais muito altas afetou a mortalidade pós-implantação e o índice de fertilidade em ratos e camundongos. A relevância clínica destes efeitos nos parâmetros de fertilidade é desconhecida.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Alergia ou intolerância 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 (diminuição acentuada na contagem de glóbulos brancos do sangue) ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- Pacientes que apresentam problemas renais, hipertensão arterial, problemas cardiocirculatórios, hepáticos.
- Função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético (responsável pela produção das células sanguíneas);
- Desenvolvido broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) ou outras reações anafilactoides, como urticária (erupção na pele que causa coceira), rinite (irritação e inflamação da mucosa do nariz), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas) depois do uso de medicamentos para dor (ex.: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno);
- Porfíria hepática aguda intermitente (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas) pelo risco de indução de crises de porfíria;
- Deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), pelo risco de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode levar à anemia);
- Gravidez e amamentação (vide “**Advertências e Precauções – Gravidez e lactação**”).

**Categoria D:** Este medicamento é contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em tratamentos prolongados, deve-se controlar o perfil hematológico, com hemogramas frequentes, e também a função hepática e renal do paciente.

NOVALGINA FLASH não deve ser utilizado concomitantemente com álcool, propoxifeno ou fenotiazínicos.

NOVALGINA FLASH não deve ser utilizado para tratamento de rigidez muscular associada ao uso de antipsicóticos.

A dipirona pode inibir a função plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes.

A administração de dipirona nos casos de amigdalite ou outras afecções do bucofaringe merece cuidado especial, pois as alterações preexistentes podem mascarar os sintomas iniciais da angina agnolocítica.

**Agranulocitose:** reação de origem imunoalérgica que pode ser causada por dipirona, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave com risco de vida, podendo ser fatal (vide “Reações adversas”). Ela pode ocorrer mesmo após NOVALGINA FLASH ter sido utilizada anteriormente sem complicações. Não depende da dose e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após

sua interrupção. 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 FLASH 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 pode ocorrer principalmente em pacientes sensíveis. Por essa razão 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 FLASH, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, NOVALGINA FLASH só deve ser administrada após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se NOVALGINA FLASH 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 FLASH.

#### **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 FLASH 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 FLASH deve ser utilizada sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes.

### **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 imuno-alérgico.

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 e lactação:** a dipirona atravessa a placenta, mas não há evidência de que NOVALGINA FLASH seja prejudicial ao feto: a dipirona não demonstrou efeito teratogênico em ratos e coelhos e a fetotoxicidade somente foi observada em altas doses que seriam tóxicas à mãe. Não existe experiência com o uso de NOVALGINA FLASH em mulheres grávidas.

Há evidências de que a ingestão prolongada de grandes quantidades de cafeína pode levar ao aborto espontâneo ou parto prematuro em mulheres grávidas. Estudos não clínicos mostraram toxicidade reprodutiva em doses muito altas (vide “Características Farmacológicas”).

A cafeína passa para o leite materno e pode influenciar a condição e o comportamento do bebê. Irritabilidade e padrão de sono ruim em bebês foram relatados.

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

NOVALGINA FLASH, entretanto, não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, visto 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.

A segurança de NOVALGINA FLASH durante a lactação não está estabelecida. A lactação deve ser evitada até 48 horas após o uso de NOVALGINA FLASH, devido à excreção dos metabólitos da dipirona no leite materno.

**Pacientes idosos:** podem sentir certo grau de confusão mental com a administração do produto. Deve ser considerada possível insuficiência na função renal e hepática.

**Crianças:** NOVALGINA FLASH não é recomendada para menores de 18 anos.

**Outros grupos de risco:** NOVALGINA FLASH deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca.

Em pacientes com deficiência de protrombina, a dipirona pode agravar a tendência à hemorragia.

**Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** NOVALGINA FLASH pode prejudicar a capacidade do paciente para o desempenho de atividades como operar máquinas ou conduzir veículos.

**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.

## **Cafeína**

A ingestão excessiva de cafeína (por exemplo, café, chá, alimentos, outros medicamentos e bebidas) deve ser evitada enquanto estiver tomando este produto (vide “**Superdose**”).

Recomenda-se cuidado especial ao usar cafeína em pacientes com hipertireoidismo (risco de efeitos colaterais da cafeína) ou arritmias.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

A co-administração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus 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.

**Lítio:** a cafeína aumenta a excreção renal do lítio.

**Barbitúricos, anti-histamínicos e outros medicamentos com efeito sedativo:** a cafeína pode antagonizar o efeito sedativo.

**Barbitúricos e tabagismo:** aumentam o metabolismo da cafeína no fígado.

**Simpaticomiméticos, tiroxina e outros medicamentos com efeito taquicárdico:** a coadministração pode aumentar o efeito taquicárdico.

**Contraceptivos orais, cimetidina, fluvoxamina e dissulfiram:** a coadministração reduz o metabolismo da cafeína no fígado.

**Teofilina:** a cafeína reduz a excreção de teofilina.

**Antibióticos de quinolonas:** a administração pode retardar a eliminação da cafeína.

A dipirona aumenta a ação de:

**Anti-inflamatórios não hormonais:** quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, têm efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando à redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento, como por exemplo, o naproxeno, cetoprofeno,

ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindac, nimesulida, fentiazac e ácido acetilsalicílico.

**Anticoagulantes orais:** aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (varfarina e a fenindiona) podendo acentuar o efeito da dipirona sobre a mucosa gástrica.

**Hipoglicemiantes orais:** a atividade hipoglicemiante das sulfonilureias (glimepirida) é aumentada.

**clorpromazina:** provocam o aumento das reações adversas da clorpromazina, um antipsicótico, apresentando como principal efeito da interação a hipotermia, visão turva ou qualquer alteração na visão, movimentos de torção do corpo por efeitos parkinsonianos extrapiramidais distônicos, hipotensão arterial, obstipação, enjoos, sonolência, secura na boca e congestão nasal.

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

**Medicamento-bebida:** Durante o tratamento recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento.

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NOVALGINA FLASH deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade. ao abrigo de luz e calor

**Prazo de validade:** 18 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 oblongo biconvexo, branco a branco-amarelado, sem gravação.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

**Posologia:** 1 comprimido, até 4 vezes ao dia. **Não ultrapassar estes limites.**

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

**Dose máxima diária recomendada: 4 comprimidos/dia equivalente a 4g/dia de dipirona.**

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

**Conduta necessária caso haja esquecimento de administração:** baseando-se nos sintomas, reintroduzir a medicação respeitando sempre os horários e intervalos recomendados. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

## 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), redução ou aumento do ritmo cardíaco, arritmias cardíacas, palpitações.

### **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 FLASH 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 e podem ocorrer mesmo após NOVALGINA FLASH ter sido utilizado 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.

Sinais típicos de trombopenia incluem 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 agravamento da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

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.

Reações adversas raras: náuseas, vômitos, diarreia, inflamação da boca, dificuldades de engolir, mal-estar e calafrios.

## **Distúrbios hepatobiliares**

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

## **Distúrbios visuais**

A cafeína poderá provocar escotomas cintilantes (caracteriza-se como um ponto brilhante que aparece diante dos olhos, que se movimenta com o olhar), zumbidos e dores de cabeça.

Em doses tóxicas podem ocorrer, além dos sintomas mencionados, ataxia, distúrbio da fala, disfagia, pele seca e quente, disúria, diminuição dos movimentos peristálticos intestinais, delírio e coma.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

#### **Dipirona**

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.

#### **Cafeína**

Os sintomas de toxicidade podem ocorrer em doses de cafeína de 1 g (15 mg/kg) e acima, se a dose for tomada por um curto período.

Os primeiros sintomas com intoxicação aguda por cafeína geralmente são tremores e inquietação. Estes são seguidos por náuseas, vômitos, taquicardia e confusão. Com intoxicação grave, delírium, convulsões, taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, hipocalcemia e hiperglicemia podem ocorrer.

### **Tratamento**

#### **Dipirona**

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.

#### **Cafeína**

Os sintomas e convulsões do SNC podem ser tratados com benzodiazepínicos; as taquiarritmias supraventriculares podem ser controladas com  $\beta$ -bloqueadores como o propranolol, administrados por via intravenosa.

**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: 1.8620.0023

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

**IB080925**

Atendimento ao consumidor  
@ [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)  
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2025.

**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
06/03/2026	0224006/26-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	06/03/2026	0224006/26-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2026	1ª submissão no Bulário Eletrônico – Novalgina Flash	VP/VPS	(1000 + 130) MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 8  (1000 + 130) MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 16