

UNTRAL
(biotina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsula dura
2,5 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

UNTRAL

biotina

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 2,5 mg. Embalagens com 30 e 90 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO PARA O TRATAMENTO DAS UNHAS FRÁGEIS

USO ADULTO e PEDIÁTRICO PARA O TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Untral contém:

biotina..... 2,5 mg.

Excipientes: amido, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, galato de propila, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Untral é indicado para:

- Tratamento da síndrome das unhas frágeis;
- Tratamento da deficiência de biotinidase (DB).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da síndrome das unhas frágeis

Foi realizado, em 1989, um estudo clínico avaliando o efeito da biotina em pacientes com unhas distróficas ou com distúrbios relacionados à estrutura da queratina. Setenta e um pacientes foram tratados com uma dosagem oral diária de 2,5 mg de biotina. Destes pacientes, 45 foram avaliados. Os resultados foram: 41 pacientes (91%) apresentaram melhora definitiva com unhas mais firmes após um período médio de tratamento de $5,5 \pm 2,3$ meses. Em quatro dos 45 pacientes (9%), a melhora foi questionável. Nenhum dos pacientes considerou o tratamento completamente ineficaz. Ao final do estudo, concluiu-se que a biotina, na maioria dos casos, constitui terapia eficaz para pacientes com unhas frágeis (FLOERSHEIM, 1989).

Outro estudo foi realizado em 1990 com o objetivo de avaliar os resultados clínicos favoráveis da biotina no tratamento das unhas frágeis, através de microscopia eletrônica de varredura em mulheres com unhas quebradiças ou onicosquiza. Foram observadas as extremidades distais das unhas das mãos de 32 mulheres. As participantes do estudo foram separadas em três grupos: o grupo A foi composto por 10 indivíduos controle, com unhas normais; o grupo B foi composto por 8 pacientes com unhas quebradiças que foram avaliados antes e após o tratamento com a biotina; e o grupo C foi composto por 14 pacientes com unhas quebradiças, no qual a administração de biotina não coincidiu exatamente com o recorte inicial e terminal das unhas. A espessura das unhas do grupo B aumentou significativamente em 25%. No grupo C, o aumento foi de 7%. A divisão das unhas foi reduzida nos grupos B e C e o arranjo celular irregular da superfície dorsal das unhas quebradiças tornou-se mais regular em todas as unhas do grupo B e em 8 dos 11 pacientes do grupo C. Ao final do estudo, os pesquisadores concluíram que a divisão e a fragilidade das unhas respondem ao tratamento com biotina (COLOMBO, 1990).

No ano de 1993, foi publicado um estudo retrospectivo, avaliando o uso da suplementação de biotina no tratamento da fragilidade das unhas. Foram selecionados 44 pacientes com unhas frágeis, destes, 35 foram avaliados subjetivamente em consultas que foram realizadas ao longo de 6 meses. A duração do tratamento foi de 1 mês e 15 dias até o máximo de 7 meses. Vinte e dois pacientes (63%) demonstraram melhora clínica e 13 (37%) relataram não haver nenhuma mudança em sua condição. Para a obtenção destes resultados, a utilização foi de 1-4 meses. Ao término do estudo, os dados obtidos sugeriram uma resposta positiva da biotina no tratamento das unhas quebradiças (HOCHMAN, 1993).

Em 1996, foi publicado um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 60 pacientes com redução da qualidade da unha que não possuíam deficiência de biotina. Estes pacientes foram tratados durante um período de 6 meses com 2,5 mg de biotina administrada 1 vez ao dia. As mudanças na qualidade da unha foram documentadas tecnicamente através da avaliação da capacidade de inchaço da queratina da unha após incubação com NaOH, pela perda de água, bem como pela avaliação clínica do investigador e do próprio paciente. Foi demonstrado melhora da qualidade da unha em todos os parâmetros avaliados (GEHRING, 1996).

Em 2003, foi publicado estudo de revisão abordando a suplementação de biotina no tratamento das unhas frágeis. De acordo com os autores, diversos estudos têm demonstrado que as unhas são fortalecidas e sua qualidade é melhorada quando os pacientes ingerem 2,5 mg ao dia de biotina, por via oral, ao longo de vários meses. O mecanismo de ação da biotina ainda não é totalmente elucidado, entretanto, acredita-se que a vitamina pode ser um estimulante da queratinização, o que justificaria seu uso na restauração da saúde e da força das unhas (SCHER, 2003).

Referências:

- COLOMBO, V.E. et al. Treatment of brittle fingernails and onychoschizia with biotin: Sacnning electron microscopy. *J Am Acad Dermatol*, v. 23, p. 1127-32, 1990.
- FLOERSHEIM, G.L. [Treatment of brittle finger nails with biotin.] *Zeitschrift fur Hautkrankheiten*, v. 64, n. 1, p. 41-48, 1988.
- GEHRING, W. [Effect of biotin on poor nail quality: a placebo-controlled double-blind clinical study]. *Current Dermatol*, v. 22, p. 20-25, 1996. Abstract only.
- HOCHMAN, L.G. et al. Brittle Nails: Response to daily biotin supplementation. *Cutis*, v. 51, p. 303-305, 1993.
- SCHER, R.L. et al. Brittle nail syndrome: Treatment options and the role of the nurse. *Dermatology nursing*, v. 15, n. 1, p. 15-23, 2003.

Tratamento da deficiência de biotinidase (DB)

Muitos estudos localizados na literatura relatam séries de casos de pacientes identificados por triagem ou *screening* neonatais tratados com biotina. Os achados moleculares, bioquímicos e clínicos de 246 crianças identificadas com DB durante 8 anos de *screening* no Canadá foram avaliados. Todos os pacientes foram diagnosticados e receberam prescrição de terapia com biotina durante a infância. Em 8 anos de seguimento, três crianças descontinuaram o tratamento com biotina por vários períodos. Duas delas se tornaram sintomáticas, com ganho anormal de peso, alopecia, rash cutâneo e atraso do desenvolvimento (GANNAVARAPU, 2015).

Em Michigan, 142 crianças foram identificadas com DB durante 25 anos de *screening*. Destas, 22 possuíam deficiência profunda de biotinidase e 120 possuíam deficiência parcial. Todos os pacientes receberam tratamento com biotina 10-15 mg/dia logo após o nascimento. Com boa aderência ao tratamento, todas tiveram desenvolvimento físico e cognitivo normal. Algumas delas apresentaram problemas clínicos leves, que não foram diretamente atribuídos à doença. Sendo assim, a terapia com biotina demonstrou prevenir o desenvolvimento de problemas neurológicos e cutâneos nesta população. Nos Estados Unidos, o programa de triagem neonatal de deficiência de biotinidase se iniciou em 1984. Deste ano até 1990 foram identificados 14 casos. Crianças com deficiência parcial não demonstraram apresentar sintomas no nascimento. No entanto, a ocorrência subsequente de sintomas de deficiência profunda de biotinidase em algumas pessoas com deficiência parcial sugere que a terapia com biotina para esta condição pode ser justificada (MCVOY, 1990).

Já na Polônia, de 1991 até 2015, 22 pacientes foram identificados com DB. Todos estes pacientes foram tratados com biotina. As crianças sintomáticas receberam uma dose inicial de 20 mg, que foi gradualmente reduzida para 5 mg. Pacientes assintomáticos receberam 5 mg/dia. Em 5 pacientes sintomáticos, uma atrofia progressiva do nervo óptico já havia sido observada no momento do início do tratamento. Nesses pacientes, a perda auditiva neurosensorial também havia sido diagnosticada independente do tratamento com biotina. Os pacientes assintomáticos tratados com biotina não apresentaram sinais ou sintomas. A suplementação com biotina demonstrou desacelerar a progressão da DB em pacientes sintomáticos, mas não reverteu a atrofia nervosa. No entanto, a introdução do tratamento na fase pré-sintomática demonstrou prevenir o aparecimento de sintomas, incluindo atrofia óptica e perda auditiva (SZYMANSKA, 2015).

Entre 1998 e 2004, foram identificados 119 pacientes com DB de diversos países da Europa. Estes pacientes foram diagnosticados em *screening* neonatal ou após início dos sintomas. As crianças diagnosticadas no nascimento foram tratadas pré-sintomaticamente, e as crianças diagnosticadas tardiamente foram tratadas após início dos sintomas clínicos. Dessas, 37 crianças forneceram dados para o estudo de acompanhamento. Todas as 11 crianças sintomáticas apresentavam atividade enzimática <1%, que não foi detectada pela triagem neonatal. Algumas crianças sintomáticas

apresentaram comprometimento residual: deficiência auditiva (n=2), atrofia óptica (n=2) e deficiência auditiva e atrofia óptica (n=2). Além disso, as crianças sintomáticas demonstraram maior risco de atraso no desenvolvimento motor e da fala. Nenhuma criança diagnosticada por triagem neonatal teve perda auditiva ou visual, e os marcos de desenvolvimento da fala e das habilidades motoras foram atingidos em uma idade apropriada. As crianças sintomáticas muitas vezes apresentaram atrasos no desenvolvimento, com risco de danos irreversíveis nas funções auditivas, visuais e nervosas, diferentemente das crianças tratadas pré-sintomaticamente (WEBER, 2004).

Outros relatos de caso isolados também referem prevenção do aparecimento de alterações visuais e auditivas bem como a recuperação dessas manifestações quando já instaladas, tanto do ponto de vista clínico quanto em relação a parâmetros eletrofisiológicos (como potenciais evocados e eletroneuromiografia), neurorradiológicos (por exemplo, ressonância magnética) e laboratoriais e metabólicos (como acidose láctica), levando assim à manutenção ou recuperação do desenvolvimento neuropsicomotor normal, podendo, em alguns casos haver reversibilidade inclusive de sequelas auditivas. Em alguns casos, a demora no início do tratamento pode ocasionar irreversibilidade das sequelas neurológicas, oftalmológicas (especialmente, atrofia óptica) e auditivas (surdez neurossensorial) (WALLACE, 1985; RAMAEKERS, 1993, HAAGERUP, 1997; STRAUSSBERG, 2000, GRUNEWALD, 2004).

Referências:

- GANNAVAPU, S. et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007-2014). *Mol Genet Metab*, v. 116, n. 3, p. 146-51, 2015.
- GRUNEWALD, S. et al. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*, v. 35, n. 4, p. 211-6, 2004.
- HAAGERUP, A. et al. Biotinidase deficiency: two cases of very early presentation. *Dev Med Child Neurol*, v. 39, n. 12, p. 832-5, 1997.
- MC VOY, J. R. et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr.*, v. 116, n. 1, p. 78-83, 1990.
- RAMAEKERS, V. T. et al. Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics*, v. 24, n. 2, p. 98-102, 1993.
- STRAUSSBERG, R. Reversible deafness caused by biotinidase deficiency. *Pediatr Neurol*, v. 23, n. 3, p. 269-70, 2000.
- SZYMANSKA, E. et al. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency - Twenty years follow-up. *Mol Genet Metab Rep*, v. 5, p. 33-35, 2015.
- WALLACE, S. J. Biotinidase deficiency: presymptomatic treatment. *Arch Dis Child*, v. 60, p. 574-5, 1985.
- WEBER, P. et al. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol*, v. 46, n. 7, p. 481-4, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A biotina é cofator nas reações da carboxilase que participa da síntese de ácidos graxos, nucleotídeos, purinas e no metabolismo das cadeias de aminoácidos. Existem apenas 4 carboxilases nos tecidos dos animais e as ações da biotina como coenzima produzem uma cascata de acontecimentos metabólicos. A biotina afeta a expressão do gene através da reação que ocorre quando ocorre a ligação covalente com as histonas nos núcleos das células. A vitamina regula a síntese da enzima glucoquinase, cuja atuação é altamente específica para glicose.

A deficiência de biotina afeta, principalmente, a pele e os cabelos. Na deficiência de biotinidase, a biotina não pode ser liberada a partir de pequenos biotinilpeptídios e da biocitina, presentes em alimentos, como leite, ovos, carne, nozes e arroz integral. Essa vitamina é cofator de diversas enzimas carboxilases, envolvidas na síntese de ácidos graxos, no metabolismo da isoleucina e valina bem como na gliconeogênese. Assim, pacientes com DB são incapazes de reciclar a biotina endógena ou usar a biotina ligada às proteínas da dieta. Consequentemente, a biotina é perdida na urina, principalmente sob a forma de biocitina, ocorrendo o esgotamento progressivo

Em estudo realizado com administração oral de biotina em dosagens de 600 e 900 mg, concluiu-se que a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora e 50 minutos. A biotina administrada por via oral tem biodisponibilidade sistêmica em torno de 50% da sua dose ingerida. A absorção ocorre no intestino delgado, que obtém a biotina a partir de algumas fontes: dieta, suplementos e síntese realizada por bactérias no próprio intestino grosso. A biotina provinda dos alimentos aparentemente é transportada para dentro dos enterócitos por um transportador sódio dependente. Em doses mais elevadas de biotina, a absorção ocorre através de difusão passiva. A absorção da biotina produzida pela microflora do cólon ocorre através de um processo mediado por um transportador no intestino grosso proximal. A absorção é maior no jejuno do que no íleo.

A biotina é intensamente metabolizada no fígado, já que este órgão é a principal fonte de biotinidase, a enzima que não só é importante no reaproveitamento da biotina endógena, como também atua na biotina ligada à proteína. Seus metabólitos principais são a bisnorbiotina e o sulfóxido de biotina que são considerados inativos.

A biotina é eliminada principalmente através da urina.

A eliminação pelo leite materno não é conhecida e não há evidências científicas para o uso seguro da biotina durante a lactação.

O mecanismo de ação da biotina no tratamento das unhas frágeis, não é totalmente elucidado, entretanto, acredita-se que a vitamina pode ser um estimulante da queratinização, o que justificaria seu uso na restauração da saúde e da força das unhas. Como os mamíferos não podem sintetizar biotina, a vitamina deve ser obtida a partir da dieta e do reaproveitamento da biotina endógena.

A Ingestão Diária Recomendada (IDR) de biotina em adultos é de 30 mcg. Visando o manejo dos estados carenciais, o nível máximo seguro de suplementação da biotina é de 2,5 mg. Não há dados relacionados a ajuste de dose em indivíduos portadores de insuficiência hepática ou renal. Assim, no tratamento das unhas frágeis, a dosagem que deve ser administrada é de 2,5 mg de biotina, uma vez ao dia por, pelo menos, um mês.

O tratamento da deficiência de biotinidase consiste na reposição oral de biotina. As doses utilizadas para esta indicação variam de 5 a 10 mg/dia, ao longo de toda a vida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Untral é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à biotina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem evidências científicas de segurança para o uso de Untral durante a lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticonvulsivantes, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e a pirimidona, são antagonistas da biotina, os quais podem levar a uma menor absorção da biotina e, conseqüente, à redução dos níveis séricos desta vitamina quando administrados ao mesmo tempo. Portanto, Untral deve ser utilizado com cautela nos pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre (15 e 30 °C).

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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: cápsula gelatinosa dura com o corpo e tampa vermelha, contendo pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tratamento da síndrome das unhas frágeis

Para o tratamento das unhas frágeis, deve ser administrada uma cápsula de Untral (2,5 mg de biotina), uma vez ao dia. O prazo mínimo para obtenção dos resultados é de 30 dias, porém a maioria dos estudos mostram resultados favoráveis em períodos mais longos de 3 a 6 meses tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Tratamento da deficiência de biotinidase (DB)

Para tratamento da deficiência de biotinidase, a biotina deve ser utilizada na dose oral inicial de 5 mg/dia independentemente do peso corporal (2 cápsulas de Untral por dia) por todos os pacientes com diagnóstico de DB parcial e de 10 mg/dia independentemente do peso corporal (4 cápsulas de Untral por dia) por todos os pacientes com diagnóstico de DB total. Para casos sem resposta com a dose-padrão ou com exacerbações da doença, o que raramente ocorre, doses maiores podem ser utilizadas.

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida, já que a interrupção da medida terapêutica produz o retorno ao quadro bioquímico inicial e suas consequentes manifestações clínicas.

As cápsulas devem ser integralmente deglutidas por crianças maiores (escolares e adolescentes) ou ter seu conteúdo retirado e administrado a lactentes, pré-escolares ou pacientes com distúrbios de deglutição juntamente com leite materno, fórmula infantil ou leite. A seguir, sem lavar a colher ou o dispensador, deve-se adicionar nova quantidade do líquido utilizado para que seja administrado todo o conteúdo da cápsula.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Mesmo raros, há relatos de casos de desconforto gastrointestinal e irritação de pele, provocados pelo uso de Untral.

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

10. SUPERDOSE

Não foram encontrados dados relacionados à superdosagem com o uso de Untral.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0483

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalagem com 30 cápsulas

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



0800 701 6900
cac@ache.com.br 
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/10/2016	2441068163	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
31/10/2016	2441080162	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>Item 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres legais</p> <p>VPS</p> <p>Item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres legais</p>	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
31/10/2016	2441133/16-7	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>Item 2. Como este medicamento funciona? item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? item 6. Como devo usar este medicamento? item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS</p> <p>item 8. Posologia e modo de usar.</p>	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
23/03/2017	0468344/17-7	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS (Alteração de Endereço e CNPJ da Matriz)	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
08/03/2018	0187190/18-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2017	1957749/17-4	1662 – ESPECÍFICO – Inclusão de Indicação Terapêutica	05/03/2018	<p>VP</p> <p>Restrição de Uso 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona?</p>	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg

							6. Como devo usar este medicamento? VPS Restrição de Uso 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar		
28/02/2019	0189492/19-7	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Apresentações VPS Apresentações 9. Reações Adversas	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
21/05/2020	1596271/20-7	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1334932/20-5	10141 – ESPECÍFICO – Inclusão de Local de Embalagem Primária		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Capsula dura 2,5 mg
14/09/2021	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Capsula dura 2,5 mg