

Editorial

Prezado Colega:

A Direcção da SPEDM orgulha-se de organizar o VIII Congresso Português de Endocrinologia e a 58ª Reunião Anual da SPEDM.

A realização do 1º Joint Meeting com a Sociedade Belga de Endocrinologia representa um evento científico importante, possibilitando intercâmbio e troca de experiências muito úteis à formação dos endocrinologistas portugueses.

A Endocrinologia há muito que deixou de ser uma especialidade de doenças raras e pouco frequentes. São atribuições do endocrinologista o diagnóstico e tratamento de entidades clínicas muito frequentes, como as doenças da tiróide, a diabetes, a obesidade e as doenças do metabolismo. Compete-lhe também, naturalmente, o diagnóstico e tratamento de toda a restante patologia endócrina como as doenças do hipotálamo e hipófise, doenças da supra-renal, patologia das gónadas, alterações da puberdade, metabolismo fosfo-cálcico, etc..

Pretendemos reunir neste Congresso não só todos os endocrinologistas portugueses, mas também colegas de outras especialidades com os quais temos em comum o tratamento dos doentes com patologia endócrina.

Elaborámos um programa que responde adequadamente a estes desafios.

*Agradecemos a sua presença, que muito nos honra, bem como a sua participação activa nos sim-
pósios, encontros com o especialista, apresentação
de comunicações orais ou cartazes.*

*Realçamos todo o empenho e colaboração dos
representantes da Indústria Farmacêutica, parceiros
imprescindíveis na realização do VIII Congresso
Português de Endocrinologia e da 58ª Reunião
Anual da SPEDM.*

*Ao findar o ano de 2006, com a publicação do
segundo número da Revista Portuguesa de Endo-
crinologia, Diabetes e Metabolismo, gostaríamos
de realçar o quanto é importante para a SPEDM
o crescimento e implantação da nossa revista no
universo das publicações médicas periódicas.*

*Mas para obter tal desiderato, só o empenho
de todos os sócios permitirá que efectivamente a
qualidade e prolificidade de artigos sejam uma
realidade.*

*A todos quantos em 2006 enviaram artigos cien-
tíficos e outros materiais para publicação na nossa
revista, bem como às empresas da Indústria Farma-
cêutica que neste período nela publicitaram, tributa-
mos os nossos mais rendidos agradecimentos.*

*José Luís Medina
Celestino Neves
Daniel Carvalho Braga*

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: PROTELOS 2 g, grânulos para suspensão oral. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada saqueta contém 2 g de ranelato de estrôncio. Para excipientes ver secção Lista dos excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Grânulos para suspensão oral. Grânulos amarelos. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS - Indicações terapêuticas:** Tratamento da osteoporose pós-menopáusicas para redução do risco de fracturas vertebral e do colo do fêmur (ver secção Propriedades farmacodinâmicas). **Posologia e modo de administração:** A dose diária recomendada é uma saqueta de 2 g uma vez por dia por via oral. Devido à natureza da doença tratada o ranelato de estrôncio destina-se a uso prolongado. A absorção do ranelato de estrôncio é reduzida pelo alimentos, leite e produtos derivados, portanto PROTELOS deve ser administrado no intervalo das refeições. Devido à lenta absorção, PROTELOS deve ser tomado à hora de deitar, preferencialmente pelo Os grânulos nas saquetas devem ser tomados com uma suspensão num copo de água. Embora os estudos de utilização tenham demonstrado que o ranelato de estrôncio é estável em suspensão durante 24 h após preparação, a suspensão deve ser tomada imediatamente após ser preparada. Os doentes tratados com ranelato de estrôncio devem receber suplemento de vitamina D e de cálcio se a dieta for inadequada. *Use no idoso:* A eficácia e segurança do ranelato de estrôncio foi estabelecida num vasto leque etário (até 100 anos à inclusão) de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Não é necessário ajuste da dose relacionado com a idade. *Use na insuficiência renal* Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (30-70 ml/min clearance da creatinina) (ver secção Propriedades farmacodinâmicas). O ranelato de estrôncio não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 30 ml/min) (ver secções Advertências e precauções especiais de utilização e Propriedades farmacodinâmicas). *Use na insuficiência hepática* Como o ranelato de estrôncio não é metabolizado, não é necessário ajuste da dose nos doentes com insuficiência hepática. *Use em crianças e adolescentes* A eficácia e segurança do ranelato de estrôncio não foi estabelecida em crianças e adolescentes e o uso nestes grupos etários não é recomendado. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Na ausência de dados de segurança no osso, em doentes com insuficiência renal grave tratados com ranelato de estrôncio, PROTELOS não é recomendado em doentes com uma clearance da creatinina inferior a 30 ml/min (ver secção Propriedades farmacodinâmicas). De acordo com a boa prática clínica, recomenda-se a avaliação periódica da função renal nos doentes com insuficiência renal crónica. A continuação do tratamento com PROTELOS em doentes que desenvolvam insuficiência renal grave deve ser considerada numa base individual. Nos estudos de fase III controlados com placebo, o tratamento com ranelato de estrôncio foi associado a um aumento da incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo embolismo pulmonar (ver secção Efeitos indesejáveis). A causa deste achado é desconhecida. PROTELOS deve ser usado com precaução em doentes com risco aumentado de TEV, incluindo doentes com história anterior de TEV. Quando se tratarem doentes em risco ou com potencial risco de TEV, deve ser prestada particular atenção aos possíveis sinais e sintomas de TEV e tomar as medidas preventivas adequadas. O estrôncio interfere com os métodos colorimétricos para determinação das concentrações sanguíneas e urinárias de cálcio. Por isso, na prática clínica, a espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado ou a espectrometria de absorção atómica deverão ser os métodos usados para garantir uma determinação exacta das concentrações sanguíneas e urinárias de cálcio. PROTELOS contém uma fonte de fenilalanina, que pode ser prejudicial às pessoas com fenilcetonúria. **Interações medicamentosas e outras formas de interacção:** Alimentos, leite e produtos derivados e medicamentos que contêm cálcio podem reduzir a biodisponibilidade do ranelato de estrôncio em aproximadamente 60-70%. Por isso, a administração de PROTELOS e daqueles produtos deve ser separada de pelo menos duas horas (ver secção Propriedades farmacodinâmicas). Um estudo clínico de interacção *in vivo*, demonstrou que a administração de hidróxidos de alumínio e magnésio duas horas antes ou em simultâneo com o ranelato de estrôncio causou uma ligeira diminuição na absorção do ranelato de estrôncio (diminuição de 20-25% da AUC), enquanto que a absorção não foi praticamente afectada quando o antiácido foi tomado duas horas após o ranelato de estrôncio. Por isso, é preferível tomar os antiácidos pelo menos duas horas após PROTELOS. No entanto, quando este regime posológico for impraticável devido à administração de PROTELOS recomendada ao deitar, é aceitável a toma concomitante. Como os cationes bivalentes formam complexos com as tetraciclina orais e quinolonas ao nível do tubo digestivo reduzindo por isso a sua absorção, não é recomendável a administração simultânea de ranelato de estrôncio com estes medicamentos. Como medida de precaução, o tratamento com PROTELOS deve ser suspenso durante o tratamento com tetraciclina orais ou quinolonas. Não foi observada interacção com suplementos orais de vitamina D. Não houve evidência de interações clínicas ou aumento relevante dos níveis sanguíneos de estrôncio, com os medicamentos habitualmente prescritos concomitantemente com PROTELOS na população alvo, durante os ensaios clínicos. Estes incluem: anti-inflamatórios não esteróides (incluindo ácido acetilsalicílico), anilidas (como o paracetamol), bloqueadores H₂ e inibidores da bomba de prótons, diuréticos, digoxina e glicosídeos cardíacos, nitratos orgânicos e outros vasodilatadores para doenças cardíacas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta bloqueantes, inibidores do ECA, antagonistas da angiotensina II, agonistas selectivos dos beta-2 adrenoceptores, anticoagulantes orais, inibidores da agregação plaquetária, estatinas, fibratos e derivados benzodiazepínicos. **Gravidez e aleitamento:** PROTELOS está destinado unicamente para uso em mulheres pós-menopáusicas. Não existem dados clínicos sobre gravidez expostas ao ranelato de estrôncio. Em altas doses, os estudos em animais revelaram efeitos reversíveis no osso nos descendentes de ratinhos e coelhos tratados durante a gravidez (ver secção Dados de segurança pré-clínica). Se PROTELOS for utilizado inadvertidamente durante a gravidez, o tratamento deverá ser parado. O estrôncio é excretado no leite. O ranelato de estrôncio não deve ser dado a mulheres a amamentar. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** Os efeitos de PROTELOS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. **Efeitos indesejáveis:** PROTELOS foi estudado em ensaios clínicos que envolveram aproximadamente 8000 participantes. A segurança a longo prazo foi avaliada em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, tratadas até 56 meses com ranelato de estrôncio 2g/dia (n=3.352) ou com placebo (n=3.317) em estudos de fase III. A idade média foi de 75 anos na inclusão e 23% das doentes incluídas tinham entre 80 e 100 anos de idade. As taxas de incidência global dos efeitos adversos com o ranelato de estrôncio não diferiu do placebo, tendo sido normalmente ligeiros e transitórios. Os efeitos adversos mais comuns foram a náusea e diarreia, que foram geralmente reportados no início do tratamento, sem que se observasse mais tarde uma diferença significativa entre os grupos. A interrupção da terapêutica foi devido principalmente a náuseas (1,3% e 2,2% no grupo placebo e no grupo ranelato de estrôncio respectivamente). Reacções adversas, definidas como eventos adversos considerados pelo menos possivelmente atribuíveis ao tratamento com ranelato de estrôncio, em estudos de fase III, estão listadas usando a seguinte convenção (frequências versus placebo): muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muito raras (<1/10000). **Doenças do sistema nervoso:** frequentes: cefaleia (3,0% vs. 2,4%) **Doenças gastrointestinais:** frequentes: náusea (6,6% vs. 4,3%), diarreia (6,5% vs. 4,6%), fezes pastosas (1,1% vs. 0,2%) **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** frequentes: dermatite (2,1% vs. 1,6%), eczema (1,5% vs. 1,2%) Não existiram diferenças na natureza dos eventos adversos entre os grupos de tratamento, independentemente da idade no momento da inclusão ser superior ou inferior a 80 anos. Durante os estudos de fase III, a incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV) observada ao longo de 4 anos, foi aproximadamente de 0,7%, com um risco relativo de 1,42 (IC 1,02; 1,98, p=0,036) nas doentes tratadas com ranelato de estrôncio comparativamente com o placebo (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização). Durante os estudos de fase III, ao longo de 4 anos, foram reportadas doenças do sistema nervoso com maior frequência em doentes tratadas com ranelato de estrôncio, comparativamente com placebo: perturbações de consciência (2,5% vs 2,0%), perda de memória (2,4% vs 1,9%) e crises convulsivas (0,3% vs 0,1%). **Exames complementares de diagnóstico:** Ocorreram elevações transitórias (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal) na actividade da creatinina quinase (CK) (fração músculo-esquelética) reportadas em 1,0% e 0,4% nos grupos ranelato de estrôncio e placebo respectivamente. Na maioria dos casos, estes valores normalizaram espontaneamente sem qualquer alteração do tratamento. **Sobredosagem:** Foi demonstrada uma boa tolerância a uma boa tolerância num estudo clínico que investigou a administração repetida de 4 g de ranelato de estrôncio por dia, durante 25 dias, em mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Administrações únicas de doses até 11 g, em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, não causaram sintomas particulares. Na sequência de episódios de sobredosagem durante ensaios clínicos (até 4 g/dia durante uma duração máxima de 147 dias) não foram observados eventos clinicamente relevantes. A administração de leite ou anti-ácidos pode ser útil na redução da absorção da substância activa. No caso de sobredosagens substanciais, o vômito pode ser considerado para remover a substância activa ainda não absorvida. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propriedades farmacodinâmicas:** Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas - Outros medicamentos que afectam a estrutura óssea e a mineralização Código ATC: M05B03. *In vitro* o ranelato de estrôncio: - aumenta a formação de osso em culturas de tecido ósseo, bem como a replicação do precursor dos osteoblastos e a síntese de colagénio em cultura de células ósseas; - reduz a reabsorção óssea através da diminuição da diferenciação dos osteoclastos e da actividade de reabsorção. Isto resulta num equilíbrio do *turnover* ósseo a favor da formação do osso. A actividade do ranelato de estrôncio foi estudada em vários modelos não clínicos. Particularmente em ratos intactos, o ranelato de estrôncio aumenta a massa óssea trabecular, o número de trabéculas e a sua espessura; isto resulta numa melhoria da força óssea. No tecido ósseo de animais tratados e em humanos, o estrôncio é principalmente adsorvido à superfície do cristal e só substitui ligeiramente o cálcio nos cristais de apatite do novo osso formado. O ranelato de estrôncio não modifica as características do cristal ósseo. Em biópsias ósseas da crista ilíaca obtidas após 60 meses de tratamento com ranelato de estrôncio 2g/dia em estudos de fase III, não se observaram efeitos nocivos na qualidade ou na mineralização do osso. Os efeitos combinados da distribuição do estrôncio no osso (ver secção 5.2) e o aumento da absorção de raios-X pelo estrôncio em comparação com o cálcio, leva a um aumento da densidade mineral óssea (DMO) medida por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). Os dados disponíveis indicam que estes factores contabilizam aproximadamente 50% da medida da variação da DMO ao longo de 3 anos de tratamento com PROTELOS 2g/dia. Isto deve ser considerado quando se interpretarem as variações de DMO durante o tratamento com PROTELOS. Em estudos de fase III, que demonstraram a eficácia anti-fracturas do tratamento com PROTELOS, a DMO média aumentou desde o início com PROTELOS, em aproximadamente 4% por ano na coluna lombar e 2% por ano no colo do fêmur, atingindo 13 a 15% e 5 a 6% respectivamente após 3 anos, dependendo do estudo. Em ensaios de fase III, em comparação com o placebo, os marcadores bioquímicos de formação de osso (fosfatase alcalina específica do osso e propeptido C-terminal do prolactogénio tipo I) aumentaram e os de reabsorção óssea (ligações cruzadas de C-telopéptido sérico e N-telopéptido urinário) diminuíram desde o terceiro mês até ao terceiro ano de tratamento. Secundariamente aos efeitos farmacológicos do ranelato de estrôncio foram observadas ligeiras reduções do nível sérico do cálcio e da hormona paratiroide (PTH), aumentos das concentrações sanguíneas do fósforo e da actividade da fosfatase alcalina total, sem consequências clínicas observadas. **Eficácia Clínica:** A osteoporose é definida como uma DMO da coluna ou do colo do fêmur 2,5 DP ou mais, abaixo do valor médio de uma população jovem normal. São vários os factores de risco associados à osteoporose pós-menopáusicas incluindo massa óssea reduzida, densidade mineral óssea reduzida, menopausa precoce, história de tabagismo e história familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose são as fracturas. O risco de fracturas aumenta com o número de factores de risco. Tratamento da osteoporose pós-menopáusicas: O programa de estudos anti-fractura do PROTELOS foi constituído por dois estudos de fase III controlados com placebo: o estudo SOTI e o estudo TROPOS. SOTI envolveu 1.649 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida (DMO lombar reduzida e fracturas vertebrais prévias) e com uma média de idades de 70 anos. TROPOS envolveu 5.091 mulheres postmenopáusicas com osteoporose (DMO do colo do fêmur reduzida e fracturas prévias em mais de metade delas) com uma idade média de 77 anos. No total, SOTI e TROPOS incluíram 1.556 doentes com mais de 80 anos na inclusão (23,1% da população do estudo). Em adição ao seu tratamento (2 g/dia de ranelato de estrôncio ou placebo), as doentes receberam suplementos adaptados de cálcio e vitamina D ao longo de ambos os estudos. PROTELOS reduziu o risco relativo de uma nova fractura vertebral em 41% ao longo de 3 anos, no estudo SOTI (tabela 1). O efeito foi significativo desde o primeiro ano. Foram demonstrados benefícios semelhantes em mulheres com múltiplas fracturas iniciais. Relativamente às fracturas vertebrais clínicas (definidas como fracturas associadas a raquiálgias e/ou diminuição da altura de pelo menos 1 cm), o risco relativo foi reduzido em 38%. PROTELOS também reduziu o número de doentes com diminuição de pelo menos 1 cm de altura em comparação com o placebo. A avaliação da qualidade de vida com a escala específica QUALIOSI assim como os resultados de percepção de Saúde Geral da escala geral SF-36 indicaram o benefício do PROTELOS, comparativamente ao placebo. A eficácia do PROTELOS em reduzir o risco de novas fracturas vertebrais foi confirmado com o estudo TROPOS, incluindo doentes osteoporóticas sem fracturas de fragilidade iniciais. Tabela 1: Incidência de doentes com fracturas vertebrais e redução do risco relativo: SOTI: Placebo: N=723, PROTELOS: N=719; Nova fractura vertebral após 3 anos: Placebo: 32,8%, PROTELOS: 20,9%, Redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p: 41% (27-52), p<0,001; Nova fractura vertebral após 1º ano: Placebo: 11,8%, PROTELOS: 6,1%, Redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p: 49% (26-64), p<0,001; Nova fractura vertebral clínica após 3 anos: Placebo: 17,4%, PROTELOS: 11,3%, Redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p: 38% (17-53), p<0,001; TROPOS: Placebo: N=1823, PROTELOS: N=1817; Nova fractura vertebral após 3 anos: Placebo: 20,0%, PROTELOS: 12,5%, Redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p: 39% (27-49), p<0,001. Em doentes com mais de 80 de idade no momento da inclusão, uma análise conjunta dos estudos SOTI e TROPOS demonstrou que PROTELOS reduziu o risco relativo de novas fracturas vertebrais em 32% ao longo de 3 anos (incidência de 19,1% com o ranelato de estrôncio vs. 26,5% com o placebo). Numa análise conjunta, *a-posteriori*, dos doentes dos estudos SOTI e TROPOS com uma DMO inicial da coluna e/ou do colo do fêmur osteopénica e sem fracturas prévias, mas com pelo menos um factor de risco adicional de fractura (N= 176), PROTELOS reduziu o risco de uma primeira fractura vertebral em 72% ao longo de 3 anos (incidência de fractura vertebral com o ranelato de estrôncio de 3,6% vs. 12,0% com o placebo). Foi realizada uma análise *a-posteriori* de um sub-grupo de doentes do estudo TROPOS com um interesse clínico particular e com elevado risco de fractura (definido por uma DMO do colo fémur com um T-score -3DP (intervalo para o fabricante correspondente a -2,4 DP usando o NHANES III) e com idade ≥ 74 anos (n= 1.977, i.e. 40% da população do estudo TROPOS)). Neste grupo, ao longo de 3 anos de tratamento, PROTELOS reduziu o risco de fractura do colo do fémur em 36% relativamente ao grupo placebo (tabela 2). Tabela 2: Incidência de doentes com fractura do colo do fémur e redução do risco relativo em doentes com DMO ≤ -2.4 SD (NHANES III) e idade ≥ 74 anos: TROPOS: Placebo: N=995, PROTELOS: N=982; Fractura do colo do fémur após 3 anos: Placebo: 6,4%, PROTELOS: 4,3%, Redução do risco relativo vs. placebo (95%CI), valor de p: 36% (0-59), p=0,046 **Propriedades farmacocinéticas:** O ranelato de estrôncio é constituído por 2 átomos de estrôncio estável e 1 molécula de ácido ranélico, a parte orgânica que permite o melhor compromisso em termos de peso molecular, farmacocinética e aceitabilidade do medicamento. As farmacocinéticas do estrôncio e do ácido ranélico foram avaliadas em homens jovens saudáveis e em mulheres pós-menopáusicas saudáveis, bem como durante longas exposições em mulheres osteoporóticas pós-menopáusicas, incluindo mulheres idosas. Devido à sua elevada polaridade, a absorção, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas do ácido ranélico são baixas. Não há acumulação do ácido ranélico e não há evidência de metabolismo em animais e humanos. O ácido ranélico absorvido é rapidamente eliminado, sem modificações por via renal. **Absorção** A biodisponibilidade absoluta do estrôncio é cerca de 25% (entre 19-27%) após uma dose oral de 2 g de ranelato de estrôncio. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 3-5 horas após uma dose única de 2g. O estado de equilíbrio é atingido após 2 semanas de tratamento. A toma de ranelato de estrôncio com cálcio ou alimentos reduz a biodisponibilidade do estrôncio em aproximadamente 60-70%, comparativamente com a administração 3 horas após a refeição. Devido à relativamente baixa absorção do estrôncio, a ingestão de alimentos e cálcio deve ser evitada antes e durante a administração de PROTELOS. Os suplementos orais com vitamina D não têm efeito sobre a exposição ao estrôncio. **Distribuição** O estrôncio tem um volume de distribuição de cerca de 1 l/kg. A ligação do estrôncio às proteínas humanas plasmáticas é baixa (25%) e o estrôncio tem uma alta afinidade para o tecido ósseo. A medição da concentração do estrôncio nas biópsias ósseas da crista ilíaca dos doentes tratados durante 60 meses com ranelato de estrôncio 2g/dia, indica que as concentrações do estrôncio no osso podem alcançar um *plateau* após cerca de 3 anos de tratamento. Não existem dados em doentes que demonstrem a cinética de eliminação do estrôncio do osso após a terapêutica. **Biotransformação** Como um catião bivalente o estrôncio não é metabolizado. O ranelato de estrôncio não inibe as enzimas do citocromo P450. **Eliminação** A eliminação do estrôncio é independente da dose e do tempo. A semi-vida efectiva do estrôncio é cerca de 60 horas. A excreção do estrôncio ocorre por via renal e do tracto gastrointestinal. A sua clearance plasmática é cerca de 12 ml/min (CV 22%) e a sua clearance renal cerca de 7 ml/min (CV 28%). **Farmacocinética em situações clínicas especiais: Idosos:** Os dados de farmacocinética populacionais demonstraram não haver relação entre a idade e a aparente clearance do estrôncio na população alvo. **Doentes com insuficiência renal:** Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (30-70 ml/min de clearance da creatinina) a clearance do estrôncio decresce com a diminuição da clearance da creatinina (aproximadamente 30% de decréscimo para uma clearance da creatinina entre 30-70 ml/min) induzindo assim um aumento dos níveis do estrôncio plasmático. Nos estudos de fase III, 85% dos doentes tinham uma clearance da creatinina entre 30 e 70 ml/min e 6% abaixo de 30 ml/min na inclusão, sendo a clearance média da creatinina cerca de 50ml/min. Portanto, nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada não é necessário nenhum ajuste da dose. Não existem dados farmacocinéticos em doentes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min). **Doentes com insuficiência hepática:** Não existem dados farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática. Devido às propriedades farmacocinéticas do estrôncio, não é esperado qualquer efeito. **Dados de segurança pré-clínica:** Os dados de segurança pré-clínica não revelaram nenhum risco especial para os humanos, baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, genotoxicidade e potencial carcinogénico. A administração crónica oral de ranelato de estrôncio em altas doses a roedores, induziu anomalias ósseas e dentárias, consistindo principalmente em fracturas espontâneas e atraso na mineralização. Estes efeitos foram reportados com níveis de estrôncio no osso 2-3 vezes superiores aos níveis de estrôncio no osso, após ensaios clínicos de longo prazo e foram reversíveis com a interrupção do tratamento. Estudos de toxicidade em ratos e coelhos durante o desenvolvimento, provocaram anomalias ósseas e dentárias (ossos longos encurvados e costelas onduladas) nos descendentes. Nos ratos estes efeitos foram reversíveis 8 semanas após cessação do tratamento. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS: Lista dos excipientes:** Aspartame (E951), Maltodextrina, Manitol (E421). **Incompatibilidades:** Não aplicável. **Prazo de validade:** 3 anos. **Precauções especiais de conservação:** O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. **Natureza e conteúdo do recipiente:** Saquetas de papel/polietileno/álumínio/ polietileno. **Tamanho de embalagens:** Caixas contendo 14 e 28, 56, 84 ou 100 saquetas. **Instruções de utilização e manipulação:** Não existem requisitos especiais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** LES LABORATOIRES SERVIER 22, rue Garnier ; 92200 Neuilly-sur-Seine, França. **NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Caixa de 14 saquetas: 5218383; Caixa de 28 saquetas: 5218482. **DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** 21 de Setembro de 2004. **APRESENTAÇÃO E PREÇOS (IVA incluído):** Caixa de 14 saquetas. PVP:€25.53, comparticipação (70/85%): Est. €17.87/21.70; Ut. €7.66/3.83. Caixa de 28 saquetas. PVP:€45.95, comparticipação (70/85%): Est. €32.17/39.06; Ut. €13.78/6.89. Medicamento sujeito a receita médica.