

Nécessité d'une précision scientifique

Malgré le progrès réalisé dans notre compréhension du syndrome métabolique, sa pathophysiologie reste vague : une image plutôt chaotique du syndrome métabolique, non seulement concernant ses causes mais également sa définition et ses valeurs critiques. Cela apparaît clairement dans le développement, au cours des années, des différents noms, concepts et définitions.

Bref historique

Au milieu du 20^{ème} siècle, J. Vague fut le premier à identifier l'obésité androïde (adiposité de la partie supérieure du corps) comme étant la condition la plus souvent associée au diabète et aux maladies cardiovasculaires. La présence souvent simultanée de l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins, du diabète et de l'hypertension a été mentionnée pour la première fois sous le nom de "syndrome pluri-métabolique" dans les années 60'. Dix ans plus tard, cette constellation des facteurs de risque était liée à l'athérosclérose.

Vers la fin des années 80', G. Reaven a suggéré que l'insensibilité à l'insuline, qui provoque une forte hausse des taux d'insuline dans le sang, était responsable de cet ensemble de conditions métaboliques. Il a introduit la notion d'insulino-résistance et a popularisé ce syndrome sous le nom mystérieux de

"syndrome X", dont une étroite relation avec la morbi-mortalité cardiovasculaire a ultérieurement été confirmée.

Depuis lors, de nombreuses tentatives ont été faites pour définir le syndrome métabolique, et établir des éléments de diagnostic standardisés (Tableau 1).

En 1998, l'OMS a formulé une définition avec une liste des critères destinés au diagnostic clinique. Elle définissait le syndrome métabolique par la présence du diabète de type 2 ou de tolérance abaissée au glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale ≥ 140 mg/dl à la deuxième heure), combinée au moins à deux des quatre facteurs suivants : l'hypertension, des taux élevés de lipides sanguins, l'obésité et des traces de protéines dans l'urine (micro-albuminurie). En cas d'une tolérance normale au glucose, une insensibilité à l'insuline est requise pour établir le diagnostic du syndrome métabolique. Cette définition n'a pas donné satisfaction en raison des difficultés d'applicabilité clinique.

En 2001, le NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), un groupe d'experts américains a proposé que l'insensibilité à l'insuline n'était pas un requis nécessaire mais plutôt un des cinq composants dont au moins trois doivent être présents. Cette définition a eu plus de succès en raison de sa simplicité. Ses composants peuvent être mesurés

facilement et régulièrement dans la plupart des environnements clinique et de recherche. Elle ne recommandait pas de mesure régulière de l'insensibilité à l'insuline ni le test de la glycémie deux heures après un apport de glucose. Elle prévoyait une évaluation de la glycémie à jeun si le diabète ou l'intolérance au glucose n'avaient pas encore été diagnostiqués.

Toutefois, semblablement à la définition de l'OMS, les critères proposés par le groupe d'experts américain de l'ATP III ont fait l'objet de certaines critiques, notamment en ce qui concerne les valeurs seuils, particulièrement élevées, proposées pour le tour de taille. Bien que des suggestions de valeurs critiques spécifiques aux différents groupes ethniques soient incluses dans la définition, il manque des données sur leur validité dans des groupes ethniques et les différentes tranches d'âge.

Sur le plan européen, le groupe EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance) a proposé, en 2002, une définition qui se distingue de celles de l'OMS et du NCEP ATP III. Elle considérait l'individu porteur du syndrome métabolique lorsqu'il présentait une hyperinsulinémie à jeun et au moins deux des anomalies suivantes : obésité centrale, hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémie. Elle adoptait des valeurs critiques pour l'obésité plus sévères que celles retenues par les experts américains du NCEP.

Le syndrome métabolique est un phénomène de santé contemporain. Il associe dans une même entité de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire.

Considéré désormais comme l'un des principaux problèmes de santé publique du 21^{ème} siècle, son concept clinique manque pourtant de précision scientifique

Information :

Le nouveau consensus mondial sur la définition du syndrome métabolique, développée par l'IDF, a été lancé en 2005 lors du premier congrès "Prediabetes and the metabolic syndrom" à Berlin. Le deuxième congrès aura lieu du 24 à 28 avril 2007 en Espagne, dans le but de poursuivre la discussion sur l'épidémiologie, la physiopathologie et la prise en charge du syndrome métabolique.

L'obésité abdominale ou la résistance à l'insuline

En tenant compte du besoin urgent d'un outil de diagnostic unique, universellement accepté pour identifier les personnes atteintes du syndrome métabolique, l'IDF (International Diabète Fédération) a proposée en 2005 une nouvelle définition, faisant de l'obésité centrale une condition indispensable. L'individu porteur d'un syndrome métabolique doit avoir au moins deux autres facteurs parmi ceux déjà retenus dans la définition du NCEP ATP III. Elle fournissait pour la première fois des valeurs critiques pour l'obésité spécifiques aux différents groupes ethniques. Le niveau de la glycémie à jeun a également été abaissé (>100 mg/dl au lieu de >110 mg/dl). Le groupe d'experts impliqués dans la formulation de cette définition a estimé que trop d'accent avait été mis sur le diabète et l'insensibilité à l'insuline dans les définitions précédentes et que le composant essentiel était l'obésité abdominale, mesurée simplement en plaçant un mètre ruban autour de la taille.

La définition de l'IDF véhicule un message de santé publique selon lequel l'obésité abdominale est un point de départ utile pour évaluer le risque de troubles cardiovasculaires et de diabète de type 2. Le test de dépistage initial du syndrome métabolique, une simple mesure du tour de taille à l'aide d'un mètre ruban, peut être réalisé facilement et à moindre coût, partout dans le monde. L'avantage de la définition de l'IDF réside dans son applicabilité tant au niveau épidémiologique que dans la pratique clinique à l'échelle mondiale. Elle permet de sensibiliser le corps médical vis-à-vis de l'obésité abdominale et de privilégier les approches hygiéno-diététiques de santé publique pour lutter contre le diabète et les maladies cardiovasculaires.

Restant fidèle à la première définition du NCEP ATP III, les experts américains ont proposé des modifications plutôt que d'adopter la définition de l'IDF. Une version

révisée de l'ATP III a été publiée en 2005, basée sur leur conviction que l'insensibilité à l'insuline était la caractéristique fondamentale du syndrome métabolique. Dans cette définition, un tour de taille élevé n'est pas jugé nécessaire si trois des autres facteurs de risque sont présents. Les remaniements concernent notamment l'abaissement de la valeur seuil de la glycémie.

La définition actuelle de l'IDF n'est probablement pas la dernière

Bien que la définition de l'IDF, réponde aussi bien aux besoins cliniques qu'aux besoins en termes de recherche, elle fait déjà l'objet de diverses critiques amenant la notion même de syndrome métabolique au centre d'une vive controverse⁶. Une critique majeure de cette définition réside dans l'imprécision de la mesure du tour de taille et son manque de reproductibilité en pratique clinique. Elle se base, comme prérequis, sur une mesure anthropométrique, relativement moins précise que les critères biologiques⁶.

L'application de critères différents a généré une prolifération de données très divergentes, et une estimation de prévalence très variée, mettant en évidence la nécessité d'une définition standard à l'échelle mondiale. L'application de la dernière définition de l'IDF est susceptible d'augmenter la prévalence du syndrome métabolique, notamment dans la population européenne¹².

Il est à noter toutefois que ces définitions représentent, avant tout, un consensus d'experts et ne reflètent pas un processus basé sur des données scientifiques.

Concrètement, à l'heure actuelle, il n'existe pas de définition universellement reconnue et validée du syndrome métabolique. La définition dernièrement proposée ne pourra être validée que par de vastes études prospectives. Les nouvelles recherches permettront d'affiner les prévisions sur les composants sous-

Tableau 1
**COMPARAISON DES CRITÈRES RETENUS
DANS LES 4 PRINCIPALES DÉFINITIONS DU SYNDROME MÉTABOLIQUE
(ADAPTÉ DE SCHEEN A.J. ET AL 2006^{6,15}).**

Élément obligatoire		Diabète type 2 ou ↓ tolérance au glucose	Pas d'élément obligatoire	Hyperinsulinémie à jeun	Obésité abdominale
Insulinémie à jeun		> quartile supérieur	Non	> quartile supérieur	Non
Obésité		IMC ≥ 30 kg/m ²	Non	Non	Non
	Homme	T/H > 0,90	TT ≥ 102 cm	TT ≥ 94 cm	> 94 cm (SDE) > 102 cm (SDA)
	Femme :	T/H > 0,85	TT ≥ 88 cm	TT ≥ 80 cm	> 80 cm (SDE) > 88 cm (SDA)
Pression artérielle		$\geq 140/90$ mmHg ^(*)	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Glycémie à jeun		≥ 110 mg/dl ^(**)	≥ 110 mg/dl ^(***)	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Triglycérides		≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	> 180 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL-Cholestérol	Homme	< 35 mg/dl	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
	Femme	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl
Micro-albuminurie		Oui	Non	Non	Non

(*) $\geq 160/90$ dans la première version de 1998, puis $\geq 140/90$ dans la version finale de 1999.

(**) et/ou ≥ 140 mg/dl à 2 heures d'une HGPO dans la définition de l'OMS

(***) valeurs seuil abaissées à 100 mg/dl dans la version remaniée retenue en 2005¹⁰

T/H : rapport tour de taille sur tour de hanches

TT : Tour de taille

SDE : Seuils Diagnostiques Européens

SDA : Seuils Diagnostiques Américains

jacents et d'améliorer son utilité pratique quotidienne. Ce phénomène de santé contemporain ne laisse pas le monde scientifique indifférent. Les prochaines années attesteront certainement de grands progrès dans ce domaine qui est en pleine évolution.

Dans ce contexte, la santé cardiovasculaire étant une priorité de santé publique au Luxembourg, les décideurs politiques ont accordé, dans le cadre du Programme National de Santé, une place prépondérante à la prévention, au contrôle et à la surveillance des maladies cardiovasculaires. Une étude nommée ORISCAVLUX "Observation des Risques et de la Santé Cardiovasculaire au Luxembourg" sera réalisée par le CRP-Santé, Centre d'Etudes en Santé en 2007 et 2008, sous l'égide du Ministère de la Santé et en partenariat avec l'Institut National de Chirurgie Cardiaque et de Cardiologie Interventionnelle (INCCI), le Centre Hospitalier de Luxembourg, le Centre Hospitalier Emile Mayrisch, l'Hôpital Saint Louis d'Ettelbrück et des centres médicaux sociaux participants.

ORISCAVLUX est une étude de type transversal, portant sur un échantillon représentatif de la population résidant sur le territoire luxembourgeois. Elle recueille des informations via un questionnaire sur les modes de vie liés aux risques cardiovasculaires, des examens cliniques et anthropométriques ainsi que des prélèvements sanguins et d'urine. Elle permettra, d'une part de mesurer la prévalence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, dont le syndrome métabolique, dans la population générale de 18 à 69 ans. D'autre part, elle permettra d'identifier les groupes de population à risque particulier afin de mettre en oeuvre une politique nationale de prévention appropriée.

Cette étude correspondra effectivement au premier recueil de données épidémiologiques propres au Luxembourg permettant de décrire la fréquence du syndrome métabolique, ses caractéristiques et distribution géographique dans le pays. Elle contribuera particulièrement à mieux comprendre certaines questions relatives à ce phénomène de santé encore mystérieux. Bref, elle constitue un pas en avant dans la recherche pour relever le défi que le syndrome métabolique représente pour la santé publique à l'échelle nationale.

Ala'a ALKERWI MD ■
 Chercheur
Marie-Lise LAIR ■
 CRP-Santé, CES, SECSF

Références

- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity. A factors determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr*, 1965, 4, 20-28.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classifica-

tion of diabetes mellitus and its complications. Part I. diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med*, 1998, 15, 539-553.

- WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Health Organisation, non communicable disease surveillance*. Geneva, 1999.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation

and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497.

- Scheen AJ, Luyckx FH, Lefebvre PJ. Comment 'l'explorer... le syndrome métabolique par sa nouvelle définition dite de "consensus". *Rev Med Liege*, 2006 ; 61 : 1 : 48-52.
- Goetano C, Stefania M. Contexte historique du syndrome métabolique. *Diabetes Voice*, Mai 2006 ; Volume 51, Numéro spécial.
- The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance

syndrome. *Diabetes Metab*, 2002, 28, 364-376.

- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366, 1059-1062.
- Grundy SM, Cleeman JJ, et al, AHA/NHLBI Scientific Statement, Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific statement, Executive summary, *Circulation*, 18 October 2005 ; 112.
- Charbonnel B. Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire, *la Revue du Praticien*, 2005, 55, 1765-1771.

- Greenland P. Critical Questions about the metabolic syndrome. *Circulation* 2005 ; 112 ; 3675-3676.
- Blaha M, Elasy T. Clinical use of the metabolic syndrome : why the confusion ? *Clinical Diabetes*, 2006, Volume 24, Number 3, 125-131.
- Zimmet P, Alberti G. La définition de la FID : pourquoi un consensus global est nécessaire. *Diabetes Voice*, Volume 51, Numéro spécial.
- Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liege*, 2003, 58, 479-484.



LA DOUBLE PUISSANCE!

Puissante réduction du LDL grâce à l'inhibition de l'absorption et de la production de cholestérol¹



Veuillez consulter la notice avant de prescrire. 1. Notice scientifique INEGY.



LA DOUBLE PUISSANCE!

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Tabletten 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG 1 Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Simvastatin. 3. DARREICHUNGSFORM Tablette. Weiße bis gebrochene weiße kapselartige Tabletten mit der Aufschrift "311", "312", "313" oder "315" auf einer Seite. 4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete Hypercholesterinämie INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist; Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden INEGY enthält Ezetimib und Simvastatin. Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg - 40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von INEGY oder Ezetimib bei der Prävention von Komplikationen einer Atherosklerose sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Hypercholesterinämie Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit INEGY fortsetzen sollte. Die Anwendung erfolgt oral. Der Dosierungsbereich von INEGY reicht von 10 mg/10 mg pro Tag bis zu 10 mg/80 mg pro Tag am Abend. Die übliche Dosis beträgt 10 mg/20 mg oder 10 mg/40 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die 10 mg/80 mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen. Bei Therapiebeginn oder bei einer Dosisänderung sind die LDL-Cholesterinwerte des Patienten, sein Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sowie sein Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie zu berücksichtigen. Die Dosis von INEGY sollte individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von INEGY sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie ausgewählt werden. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. INEGY kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Bislang sind Vergleichsstudien mit INEGY auf Simvastatin und Atorvastatin begrenzt. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie Die empfohlene Dosis für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt 10 mg/40 mg pro Tag oder 10 mg/80 mg pro Tag am Abend eingenommen. INEGY kann bei diesen Patienten sowohl begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden als auch, wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen. Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln Die Einnahme von INEGY sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen. Bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron oder Verapamil mit INEGY einnehmen, sollte eine Dosis von INEGY 10 mg/20 mg pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Ciclosporin, Danazol oder Niacin in lipidsenkenden Dosen (1 g/Tag) mit INEGY einnehmen, sollte eine Dosis von INEGY 10 mg/10 mg pro Tag nicht überschritten werden. Anwendung bei älteren Patienten Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Anwendung bei Kindern und Jugendlichen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern wurden nicht untersucht. Daher wird INEGY nicht für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten empfohlen. Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen Für Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Falls eine Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 ml/min) als notwendig erachtet wird, sollten Dosierungen über 10 mg/10 mg pro Tag mit Vorsicht verordnet werden. 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegenüber Ezetimib, Simvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. Aktive Lebererkrankung oder unklare und andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren oder Nefazodon). 4.8 Nebenwirkungen Die Verträglichkeit von INEGY oder der Koadministration von Ezetimib und Simvastatin, äquivalent mit der Einnahme von INEGY wurde bei mehr als 3.000 Patienten in klinischen Studien untersucht. Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben: Sehr häufig (1/10), häufig (1/100, <1/10), gelegentlich (1/1.000, <1/100), selten (1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) einschließlich gemeldeter Einzelfälle Erkrankungen des Nervensystems: Häufig: Kopfschmerzen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Häufig: Flatulenz Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen: Häufig: Myalgie Laborwerte: In Koadministrationsstudien betrug die Inzidenz klinisch bedeutender Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST) um Dreifachen des oberen Normwertes in Folge 1,7 % unter INEGY. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch, standen nicht im Zusammenhang mit einer Cholestase und kehrten nach Absetzen der Therapie oder bei Fortsetzung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Klinisch bedeutende Erhöhungen der CK (um Dreifachen des oberen Normwertes) wurden bei 0,2 % der mit INEGY behandelten Patienten beobachtet. Erfahrungen nach Markteinführung: Die für INEGY nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen entsprechen den bereits für Ezetimib und/oder Simvastatin gemeldeten Nebenwirkungen. Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen: Außer den oben genannten Nebenwirkungen des Kombinationsproduktes können andere, bereits in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen der einzelnen Bestandteile auch unter INEGY auftreten. Ezetimib Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Sehr selten: Thrombozytopenie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhö; Sehr selten: Pankreatitis Affektionen der Leber und der Gallenblase: Sehr selten: Hepatitis Sehr selten: Cholelithiasis, Cholezystitis Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag und sehr selten Angioödem Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen: Sehr selten: Myopathie/Rhabdomyolyse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Häufig: Müdigkeit Laborwerte: Sehr selten: erhöhte Transaminasen; erhöhte CK In klinischen Studien wurde über CPK-Erhöhungen (> dem Zehnfachen des oberen Normwertes) bei 4 von 1.674 Patienten (0,2 %) unter Ezetimib allein im Vergleich zu 1 von 786 Patienten (0,1 %) unter Placebo sowie bei 1 von 917 Patienten (0,1 %) unter Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zu 4 von 929 Patienten (0,4 %) unter einem Statin allein berichtet. Ezetimib wurde nicht mit einem gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm (Placebo oder Statin allein) erhöhten Auftreten einer Myopathie oder Rhabdomyolyse assoziiert. Simvastatin Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Sehr selten: Anämie Erkrankungen des Nervensystems: Sehr selten: Schwindel, Parästhesien, periphere Neuropathie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Sehr selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis Affektionen der Leber und der Gallenblase: Sehr selten: Hepatitis/Kletus Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Sehr selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen: Sehr selten: Myopathie, Rhabdomyolyse, Muskelkrämpfe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Sehr selten: Asthenie Sehr selten: über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, Lupusähnliches Syndrom, Polyomyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensibilität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl. Laborwerte: Sehr selten: Erhöhungen der -GT, Erhöhungen der alkalischen Phosphatase 7. PHARMAZIEUTISCHER UNTERNEHMER Logo/Logo MSD-SF Limited Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich Tel.: +44 1992 452206 Fax: +44 1992 479191 B. ZULASSUNGSNUMMERN INEGY 10 mg/10 mg Tabletten: 1498/05010017 INEGY 10 mg/20 mg Tabletten: 1498/05010018 INEGY 10 mg/40 mg Tabletten: 1498/05010019 INEGY 10 mg/80 mg Tabletten: 1498/05010020 9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG 07/01/2005 STAND DER INFORMATION Juni 2005 Verschreibungsstatus/Apothekenpflichtig Verschreibungspflichtig. Diese Arzneimittel enthalten eine Wirkstoffkombination, deren Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. This is a working document of the MSD and Schering-Plough medical representative and must not be left behind with the physician. 02-07-VT-06-B-0045-JA.