

Flush, rosacea or blushing – understanding the differences



Flush, rosacea, alebo červenanie – pochopenie rozdielov

S. M. Agouba, P. Hyrdel, R. Hyrdel

Gastroenterology Clinic, Department of Internal Medicine, Jessenius Faculty of Medicine and University Hospital Martin, Slovak Republic

Summary: The term “flush” is a misnomer for diverse physiological and pathological medical conditions; however, simple flush can signify the presence of a serious underlying medical condition. Many patients with non-carcinoid facial flush have been referred to our department as cases of carcinoid flush. Most of these patients had already undergone many biochemical and radiological work-ups, which were neither practical nor cost-effective. We acknowledge that the line between carcinoid and non-carcinoid flush is ever more blurred. **Aim:** In this review, we highlight the definition of carcinoid flush, and distinguish it from other conditions resembling those of carcinoid syndrome, mainly rosacea flush and menopausal flush. We briefly explore the basic pathophysiology of flush. Finally, in order to help guide referring physicians dealing with this condition, we have tried to devise a clinically useful algorithm for the diagnosis of carcinoid flush that takes into account the need for a multidisciplinary approach; nonetheless, physicians should always examine patients on a case-by-case basis. **Results:** To distinguish carcinoid flush from non-carcinoid flush, we designed an algorithm to help guide referring physicians dealing with these conditions. Treatment is beyond the scope of this review.

Key words: flush – carcinoid – neuroendocrine – menopause – rosacea – pathophysiology – algorithm

Súhrn: Výraz „flush“ je označenie začervenania pokožky pri rozličných fyziologických a patologických zdravotných stavoch. Flush však môže byť spôsobený aj závažnými príčinami. Veľké množstvo pacientov s nekarcinoidovým flushom bolo odoslaných na našu kliniku pre podozrenie na karcinoid. Väčšina z pacientov už v tom čase podstúpila mnohé biochemické a rádiologické vyšetrenia, bez praktického prínosu a finančne zaťažujúce. Sme si vedomí, že rozdiel medzi karcinoidovým a nekarcinoidovým flushom je stále viac zastretý. **Ciele:** V našom prehľade sme sa zamerali na diferenciáciu karcinoidového flushu a jeho odlišenie od iných príčin, ktoré môžu imitovať karcinoidový syndróm, najmä rosacea a menopauzálny flush. Zameriavame sa stručne na základnú patofyziológiu flushu. Cieľom prehľadu je pomôcť lekárom stretávajúcim sa s flushom. Vymyslieť užitočný diagnostický algoritmus, ktorý pomôže objasniť jeho etiológiu a určiť nutnosť použitia multidisciplinárneho postupu. Zdôrazňujeme však, že lekár by mal vždy posudzovať každého pacienta individuálne. **Výsledky:** Na odlišenie karcinoidového a nonkarcinoidového flushu sme sa pokúsili zaviesť diagnostický algoritmus za účelom zjednodušenia manažmentu týchto pacientov. Liečba je nad rozsah tejto práce.

Kľúčové slová: flush – karcinoid – neuroendokrinný – menopauza – rosacea – patofyziológia – algoritmus

Introduction

Flushing describes episodic attacks of redness of the skin, together with a sensation of warmth or burning. Flush is usually confined to the face and neck; flush can also affect the upper chest and back, however it could still appear elsewhere. Physicians dealing with flush should always take a careful and detailed medical history [1].

The term flush was originally used to describe climacteric flush by Dr. E. J. Tilt, who proposed a short and expressive word for this phenome-

non in his publication on menopause in 1857 [2].

The incidence and prevalence of carcinoid flushing has not been determined, however over the past 30 years, the incidence of neuroendocrine tumours has increased more than five fold [3].

About 80% of postmenopausal women experience flushing which is associated with sweating. It can occur years before the menopause, lasting 1–5 years in most patients, and can continue for up to 10 years after the menopause [4]. There is considerable in-

dividual variation in the symptoms, frequency, intensity, and duration of hot flushes within and among patients [5].

Flush in menopausal women is considered part of the vasomotor symptoms of dysregulation and could include tachycardia and mood swings or depression [5].

Rosacea or rosacea flush is usually a centro-facial skin redness, affecting patients in their 40s to 60s [6]. It affects both sexes, but women are affected more frequently than men. It affects Celtic white patients more than others,

and is rarely seen in Afro-American and Asian populations [7].

Rosacea is relatively common; the exact incidence is unknown but in one study conducted in Sweden it was found that the disease occurred in about 10–14% female, and 5% male [8].

Pathophysiology of flushing

Flush could be divided into: 1. physiologic flushing or blushing, or flushing associated with certain environmental triggers and 2. pathological facial flush; the latter could be further divided into wet flushing or dry flushing [1], although the general rule states that a typical carcinoid flush is always dry.

Climacteric flush could be considered physiological or pathological. One should note that nearly one in every five women with climacteric flush are so badly affected that they cannot tolerate these symptoms and seek treatment for them [7] in such instance flush. Flush associated with climacteric transitions should be considered pathological. This juxtaposition illustrates how the physio-pathological life courses are understood to be quite literally discernible in the female body.

Thermoregulation

Thermoregulation is a complex biological system of neuroendocrine and autonomic structures that may maintain the core body temperature within the threshold [9]. This mechanism of controlling core body temperature either by losing or producing heat is well studied [10,11]. The thermo-neutral zone is maintained within specified limits that can vary rhythmically during the day [9,12].

Three correcting variables play an important role in this bi-directional control circuit:

1. the body core, with reporting of the body core temperature to the CNS via afferent thermo-sensitive signal pathways;
2. the CNS with efferent lines to the spinal column, brain stem, preoptic

area (POA), hypothalamus and limbic system;

3. the peripheral vascular system that receives and transmits signals to the CNS [13].

Temperature sensors of body core temperature, among many organs, can be found in the gastrointestinal tract, in intra-abdominal veins and in the spinal cord [14,15]. Thermo-sensitive nerve fibres in the skin as well as in the internal tissues are involved as triggers of thermoregulatory reactions [16]. Thermal information is processed within the CNS, particularly in the anterior hypothalamus with the POA, having pivotal importance in regulating this function [14].

The POA is divided into the medial POA (MPA) and lateral POA [17,18]. The MPA function, among others, is related to the production of gonadotropic releasing hormone [17]. The innervation of MPA is mainly by catecholaminergic pathways, since many noradrenergic neurons and fibres are found in the MPA, which come from different parts of the brain [19], but also dopamine and serotonin activity is described in the MPA [16,20]. Furthermore, structural differences between the two sexes have been described in the MPA in many species of animals and in humans, which are known as sexual dimorphism of the MPA [21] variations that could explain females' sensitivity to hormonal changes resulting in aggravated vasomotor symptoms. Furthermore, many luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), fibres and neurons were found in different parts of the preoptic hypothalamus, and a study in female rat models has found monomorphic and polymorphic (LHRH) neurons [22].

Warm-sensitive neurons in the POA control the release of heat; effectors in the lateral hypothalamus, periaqueductal grey and in the reticular formation are responsible for peripheral vasodilatation and sweating [23]. The functionally coupled elements of the thermo-

regulatory control circuit are under catecholaminergic and/or serotonergic control. Serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus of the brain stem project into the POA. Serotonin (5-HT – 5-hydroxytryptamin) 1A, 2A and 2C receptor mRNA is also localised in pre- and postsynaptic serotonin receptors in the POA of primates [24,25]. Noradrenaline signal pathways likewise lead to the POA so that this area receives noradrenergic signals from the solitary nucleus and the locus coeruleus. Alpha-adrenoceptor mRNA has been detected in the POA and in the hypothalamus in rats, as well as β -adrenergic receptors [26]. Vasomotor effectors, that control peripheral vasodilatation and vasoconstriction, are also modulated by noradrenergic and serotonergic signals [27].

Pathophysiology of wet flush

Hot-wet flushes represent an excessive reflex response to changes in the temperature control circuit. The classical vasomotor system (VMS) of a thermoregulatory dysfunction is typical in menopausal women. A variety of disorders can induce comparable symptoms [28]. With concurrent hypothalamic damage, post-traumatic hyperthermia may result [29–31]. Flushes may occur in patients with breast cancer more frequently and severely than in healthy women [32,33]. It could occur with drugs that act on the oestrogen receptor, and could affect men with prostatic cancer, undergoing androgen ablation treatment [7,5].

Two factors have a significant effect on menopausal flush, the fluctuating level of oestrogen that has a direct effect on VMS and the high level of gonadotropic luteinizing hormone.

1. Oestrogens are potent neuromodulators [28,34]. The hypothalamus and POA are rich with functional oestrogen and progesterone receptors [35,29,30]. Oestrogens control the functional activity of neurotransmitter systems in the POA through specific oestrogen recep-

tors [31]. If the CNS cannot adapt itself quickly or efficiently enough to the fluctuating level of oestrogens, then thermoregulatory dysfunction could result [32]. Studies of POA in animal models have found that oestrogens affect the level of serotonin and noradrenaline, and its pre- and postsynaptic binding sites and the deactivation. It increases serotonin synthesis and slows its degradation [25,33,36]. Plasma noradrenaline levels, before and during the hot flush, are found to be increased [37,38,39].

2. LH rises in serum LH secretion almost always coinciding with increases in core temperature and hot flushes [40]. Many other causes of wet flush have been identified [41].

Pathophysiology of dry flush (carcinoid flush)

Dry flushing is the most common symptom of carcinoid syndrome and occurs in more than 90% of patients, while carcinoid syndrome occurs in about 10% of patients [42,43].

Certain peptides have been suggested in the pathophysiology of carcinoid flush. During the flushing episode there is a significant increase of substance P-like immunoreactivity and a mild rise of neurokinin 1 (NK1). In contrast, there is no increase in the serotonin level, suggesting that serotonin may or may not be released into the circulation during flushing [44]. It is important to note that substance P and the NK1 receptor are widely distributed in the brain specifically (hypothalamus, amygdala, and the periaqueductal gray) [45] and they are found in close association with 5-HT and neurons containing norepinephrine [46].

Substance P is a potent vasodilator [47]. Substance P is involved in the axon reflex-mediated vasodilatation to local heating and wheal and flare reaction, and in skin through activation of human cutaneous mast cells



Fig. 1. Urticarial wheals in carcinoid of pancreas with elevated 5-hydroxyindoleacetic acid.

Obr. 1. Žihľakovité lézie u pacientky s karcinoidom pankreasu a eleváciou 5-hydroxyindoloctovej kyseliny.



Fig. 3. Patient with carcinoid of pancreas.

Obr. 3. Pacientka s karcinoidom pankreasu.

by acting on G proteins and protein kinase C resulting in the release of histamine [48]. It has been shown that vasodilatation to substance P is dependent on the NK1 receptor located on the endothelium [49]. It also has bronchoconstrictive properties through the vagal system.

The variations in carcinoid symptoms are attributed to the neuropeptides released by the tumour [50–52]. Tumours of the foregut (stomach, lung bronchi, first part of the duodenum, pancreas) are associated with a bright



Fig. 2. Rosacea, notice the congestion of conjunctiva – in ocular rosacea.

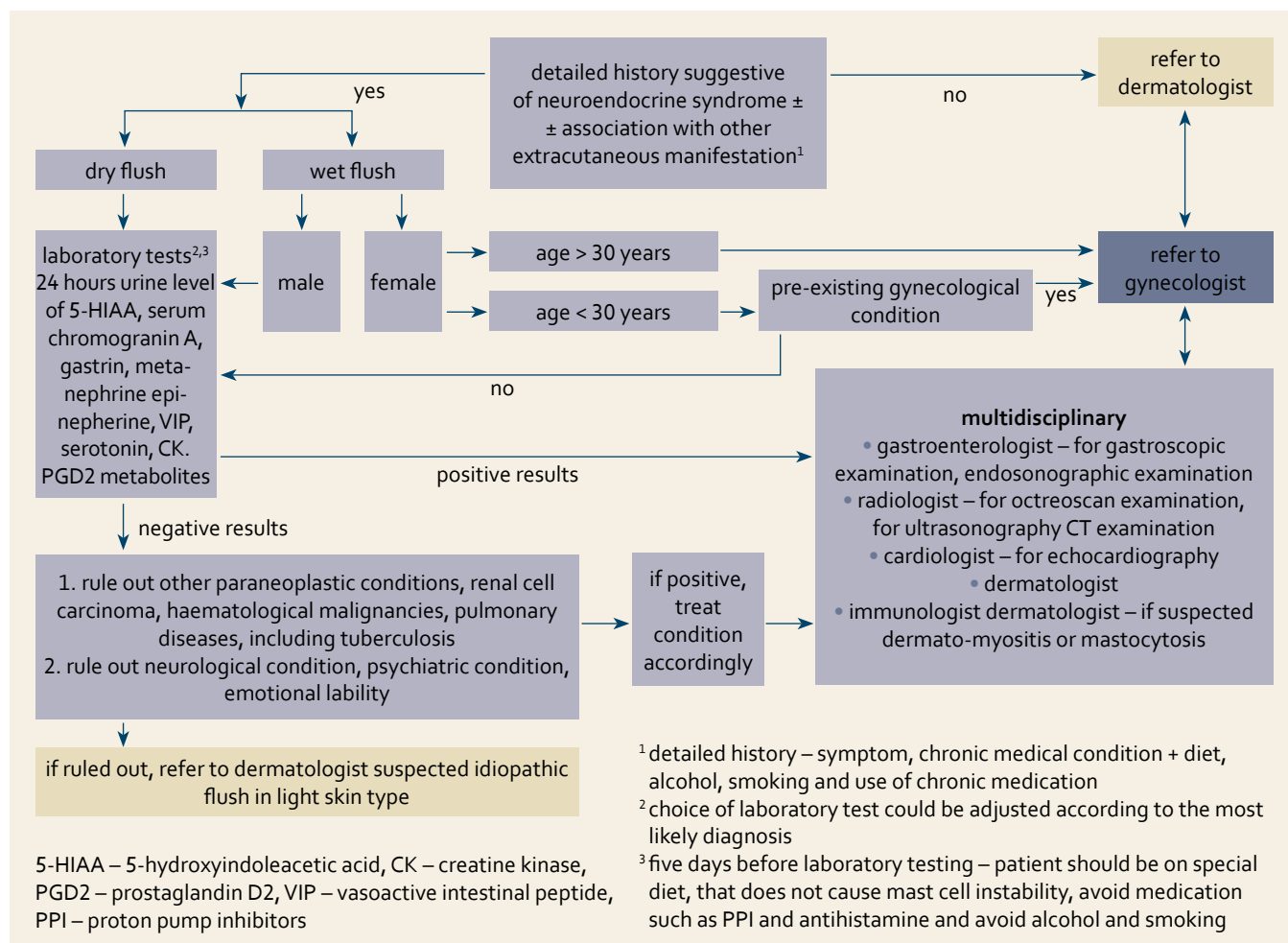
Obr. 2. Rosacea s opuchnutím spojiviek – u očnej rosacey.



Fig. 4. Patient with long-standing flush with rosacea development and hyperpigmentation at trigeminal dermatome and photo-exposed areas. Patient was found to have generalised metastasis. Patient has been treated for rosacea.

Obr. 4. Pacient s dlhodobým flushom s vývojom rosacey a hyperpigmentáciou trigeminálneho dermatómu a slnku exponovaných plôch. Pacient pôvodne liečený na rosaceu bol diagnostikovaný s generalizovaným neuroendokrinným tumorom.

red geographic flush of a more sustained duration, as well as lacrimation, wheezing, sweating, and a burning sensation. The flush is usually deeper in colour; the hormones involved are be-



Scheme 1. Patient with flush. Adapted from [52].

Schéma 1. Pacient s flushom. Prevzaté z [52].

lied to be 5-HT, adrenocorticotropin, growth hormone, gastrin, and growth hormone releasing hormone [41,52].

In the midgut (the second part of the duodenum, jejunum, and ascending colon) the flush is believed to be pink red in colour. It is believed that the hormones involved are serotonin, kinins, prostaglandin and neuropeptides including (substance P, substance K and neuropeptide K). Ileal flush, however, cannot be explained solely by the production of serotonin. In ileal tumours, the flush is patchier, intermingled with areas of pallor, and does not last as long. Long-standing flushing may lead to telangiectasia and even facial rosacea [52].

In the hindgut (transverse colon, descending colon and rectum) there is no tendency to flushing [41,51]. Diar-

rhoea and other gastrointestinal manifestations may precede or coexist with flushing [53].

Pathophysiology of rosacea flush

In the so-called pre-rosacea stage, there is frequent and intense vasodilatation of superficial facial vasculature in susceptible individuals. This brisk flushing can easily be induced by a number of non-specific triggers [54].

The incidence of rosacea is shown to be higher in females, and less frequently in those with skins of a darker colour [55,56]. Studies on the effect of oestrogen on the circulatory apparatus have shown changes in vascular reactivity and structural alterations of blood vessels that participate in vascular growth and remodelling [57]. Fur-

thermore, the incidence of varices is shown to be higher in females, with female : male 6 : 1 ratio before the age of 50, after menopause 1.5 : 1 [5,58], such evidence suggesting a role for oestrogen in rosacea [59].

In the pathogenesis of rosacea, recent studies have suggested disturbances in an innate immune system in patients who are susceptible to rosacea [60]. Such patients usually have disrupted neurovascular communication, causing a lower threshold response to external triggers which leads to the activation of neuropeptides kallikrein 5, cathelicidin and active peptide, e.g. LL35 FA-29 [61], which in turn leads to increased angiogenesis and increased inflammatory response [62]. The hyper reactivity of innate immunity explains the direct influence of pathogens that

have been attributed in the pathogenesis of rosacea [63–67].

Conditions that cause physiological flush are considered as triggers [54]. Overheating can cause physiologic flushing, due to the effect of the rise in blood temperature on the thermoregulatory centre in the anterior hypothalamus. A similar mechanism is responsible for facial flushing which is caused by hot drinks, causing rise in the temperature of blood in the oral cavity. Recent anatomical studies have shown that a large number of neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla project directly to the hypothalamus; sensory signals that arise in the orofacial area are conveyed via the trigeminal nerve to the brain structure. Hence the centro-facial distribution of flush follows the trigeminal dermatome [52]. After years of transient, prolonged blushing, there is an eventual progression to the vascular stage of rosacea. Steinhoff et al. have illustrated the potential pathophysiology of rosacea integrating clinical, immunological, neurovascular, and molecular characteristics [61].

The differential diagnosis of flush represents a myriad of clinical conditions. Whether the diagnosis is as a result of common or less common causes [52], the cornerstone for diagnosis is based on considering a careful and detailed history.

References

1. Bouloux PG. Sweating and flushing: evaluation and management. Presented at: ENDO 2013. June 18th, 2013. Available from: <http://sessions.endocrine.org/s/2013an/endo/M58>
2. Wiel L. The time of the change: menopause's medicalization and the gender politics of aging. *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics* 2014; 7(1): 74–98. doi: 10.2979/intjefemappbio.7.1.74.
3. Hyrdel P, Agouba S, Režňák I et al. Neuroendokrinné nádory tráviaceho traktu. *Gastroenterol. prax* 2014; 13(4): 209–216.
4. National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142 (12 Pt 1): 1003–1013.
5. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25(5): 303–314.
6. Barankin B, Guenther L. Rosacea and atopic dermatitis. Two common oculocutaneous disorders. *Can Fam Physician* 2002; 48: 721–724.
7. Taylor SC, David JN. Acne and Rosacea: a closer look at skin of color. [online]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/770773>.
8. Drake L. New studies show high incidence of rosacea and possible new causes. *Rosacea Review* 2007. [online]. Available from: www.rosacea.org/rr/2007/summer/article_1.php.
9. Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(4): 435–448.
10. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13(4): 453–464.
11. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(5): 603–612.
12. Kräuchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol* 1994; 267 (3 Pt 2): R819–R829.
13. Boulant JA, Dean JB. Temperature receptors in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 639–654.
14. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. *Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): R37–R46.
15. Simon E. The enigma of deep-body thermosensory specificity. *Int J Biometeorol* 2000; 44(3): 105–120.
16. Kyratsas C, Dalla C, Anderzhanova E. Experimental evidence for sildenafil's action in the central nervous system: dopamine and serotonin changes in the medial preoptic area and nucleus accumbens during sexual arousal. *J Sex Med* 2013; 10(3): 719–729. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.03000.x.
17. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. *J Chem Neuroanat* 2003; 26(4): 253–270.
18. Castañeyra-Perdomo A, Pérez-Delgado MM, Montagnese C et al. Brainstem projections to the medial preoptic region containing the luteinizing hormone-releasing hormone perikarya in the rat. An immunohistochemical and retrograde transport study. *Neurosci Lett* 1992; 139(1): 135–139.
19. Dudas B, Merchenthaler I. Three-dimensional representation of the neurotransmitter systems of the human hypothalamus: inputs of the gonadotrophin hormone-releasing hormone neuronal system. *J Neuroendocrinol* 2006; 18(2): 79–95.
20. Graham MD, Pfaus JG. Differential effects of dopamine antagonists infused to the medial preoptic area on the sexual behavior of female rats primed with estrogen and progesterone. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102(4): 532–539. doi: 10.1016/j.pbb.2012.06.020.
21. Orikasa C, Sakuma Y. Estrogen configures sexual dimorphism in the preoptic area of C57BL/6J and ddN strains of mice. *J Comp Neurol* 2010; 518(17): 3618–3629.
22. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A. Luteinizing hormone-releasing hormone distribution in the anterior hypothalamus of the female rats. *ISRN Anat* 2013; 2013: 870721. doi: 10.5402/2013/870721.
23. Brück K, Zeisberger E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis. *Pharmacol Ther* 1987; 35(1–2): 163–215.
24. Gundlach C, Pecins-Thompson M, Schutzer WE et al. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 63(2): 325–339.
25. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23(1): 41–100.
26. Karkanas GB, Ansonoff MA, Etgen AM. Estradiol regulation of alpha 1b-adrenoceptor mRNA in female rat hypothalamus-preoptic area. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 449–455.
27. Martin GR. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification. *Pharmacol Ther* 1994; 62(3): 283–324.
28. Morissette M, Le Saux M, D'Astous M. Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108(3–5): 327–338.
29. Woolley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 336(2): 293–306.
30. Schwarz JM, Nugent BM, McCarthy MM. Developmental and hormone-induced epigenetic changes to estrogen and progesterone receptor genes in brain are dynamic across the life span. *Endocrinology* 2010; 151(10): 4871–4881. doi: 10.1210/en.2010-0142.
31. Malik KF, Feder HH, Morrell JI. Estrogen receptor immunostaining in the preoptic area and medial basal hypothalamus of estradiol benzoate- and prazosin-treated fe-

- male guinea-pigs. *J Neuroendocrinol* 1993; 5(3): 297–306.
32. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10(6): 247–257.
33. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20(3): 279–307.
34. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990; 10(4): 1286–1291.
35. Liu X, Shi H. Regulation of estrogen receptor α expression in the hypothalamus by sex steroids: implication in the regulation of energy homeostasis. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 949085. doi: 10.1155/2015/949085.
36. Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of 5-HT_{1A} receptor binding and G protein activation in female monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(1): 12–24.
37. Serova LI, Maharjan S, Huang A et al. Response of tyrosine hydroxylase and GTP cyclohydrolase I gene expression to estrogen in brain catecholaminergic regions varies with mode of administration. *Brain Res* 2004; 1015(1–2): 1–8.
38. Karkaniyas GB, Etgen AM. Estradiol reduction of the agonist high affinity form of the alpha 2-adrenoceptor in the hypothalamus of female rats: identification as the alpha 2D subtype. *Mol Pharmacol* 1994; 45(3): 509–516.
39. Gundlach C, Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and -B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160(3): 271–282.
40. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205(4408): 823–825.
41. Family Allergy & Asthma Care of Montana. Do you experience flushing? Is it dry or wet flushing? [online]. Available from: www.familyallergyasthmacare.com/2014/01/do-you-experience-flushing-is-it-dry-or-wet-flushing.
42. Tebbi CK. Carcinoid tumor. [online]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/986050-overview>.
43. Aldrich LB, Moattari AR, Vinik AI. Distinguishing features of idiopathic flushing and carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148(12): 2614–2618.
44. Geppetti P, Renzi D, Caleri C et al. Increase of plasma substance P- and neurokinin A-like immunoreactivity during carcinoid flushing. In: Henry JL, Couture R, Cuello AC (eds). *Substance P and Neurokinins*. New York: Springer-Verlag 1987: 220–222.
45. Yip J, Loris A Chahl. Localization of NK1 and NK3 receptors in guinea-pig brain. *Regulatory Peptides* 2001; 98(1–2): 55–62. doi: 10.1016/S0167-0115(00)00228-7.
46. Gobbi G, Cassano T, Radja F et al. Neurokinin 1 receptor antagonism requires norepinephrine to increase serotonin function. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17(5): 328–338. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.07.004.
47. Bossaller C, Reither K, Hehlert-Friedrich C et al. In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man. *Herz* 1992; 17(5): 284–290.
48. Columbo M, Horowitz EM, Kagey-Sobotka A et al. Substance P activates the release of histamine from human skin mast cells through a pertussis toxin-sensitive and protein kinase C-dependent mechanism. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81(1): 68–73.
49. Wong BJ, Tublitz NJ, Minson CT. Neurokinin-1 receptor desensitization to consecutive microdialysis infusions of substance P in human skin. *J Physiol* 2005; 568(3): 1047–1056. doi: 10.1113/jphysiol.2005.095372.
50. Bouloux PM. What to do about flushing and sweating disorders. [online]. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/MTP4.9781936704941.ch32>.
51. Greaves MW. Flushing and flushing syndromes, rosacea and perioral dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns T et al (eds). *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific 1998: 2099–2104.
52. Izikson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2): 193–208.
53. Nasr C. Flushing. [online]. Available from: www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease/management/endocrinology/flushing/.
54. Scheinfeld NS. Rosacea. *Skinmed* 2006; 5(4): 191–194.
55. Al Balbeesi AO, Halawani MR. Unusual features of rosacea in Saudi females with dark skin. *Ochsner J* 2014; 14(3): 321–327.
56. Pray WS, Pray JJ. Differentiating between rosacea and acne. *US Pharmacist* 2004; 29(4). [online]. Available from: www.medscape.com/viewarticle/475331.
57. Perrot-Applanat M. Effect of estrogens on vascular proliferation. *Therapie* 1999; 54(3): 333–337.
58. Laing W. Chronic venous disease of the leg. London: Office of Health Economics 1992: 10–12.
59. Özcan S, Tezcan O, Kurt T et al. Serum estradiol/free testosterone ratio precipitate recurrent varicose veins in men. *Int Angiol* 2015; 34(6): 576–581.
60. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55(2): 77–81.
61. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15(1): 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7.
62. Coda AB, Hata T, Miller J et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4): 570–577. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.019.
63. Nielsen PG. Metronidazole treatment in rosacea. *Int J Dermatol* 1988; 27(1): 1–5.
64. Utaş S, Ozbakir O, Turasan A. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(3): 433–435.
65. Gravina A, Federico A, Ruocco E. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015; 3(1): 17–24.
66. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3): 443–448.
67. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs* 2003; 63(15): 1579–1596.

Acknowledgment

All figures are published with courtesy of professor Hyrdel, Gastroenterology Clinic, University Hospital Martin.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Submitted/Doručeno: 19. 5. 2016

Accepted/Přijato: 6. 6. 2016

Sohaib Agouba, MD
Gastroenterology Clinic
Department of Internal Medicine
Jessenius Faculty of Medicine
and University Hospital Martin
Kollarova 2
036 59 Martin
Slovak Republic
sohaiib@yahoo.com



MUDr. Sohaib Agouba

MUDr. Sohaib Agouba se narodil v roce 1975 ve městě Chartum v Súdánu. Studium na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy ukončil v roce 2001. Část studia absolvoval v rámci programu Internship na lékařské fakultě univerzity King Saud a nemocnice King Khalid v Saúdské Arábii a Univerzitní nemocnice Omdurman v Súdánu, kromě toho se účastnil několika dalších pre- a postgraduálních studijních pobytů a stáží, v letech 2003–2004 postgraduálních studií MSc. v oboru klinické dermatologie v Londýně na londýnské univerzitě King's College. Po studiu pracoval až do roku 2010 v dermatovenerologickém centru v Saúdské Arábii. V současné době vykonává praxi na Interním oddělení Univerzitní nemocnice Martin na Slovensku a externě spolupracuje s Gastroenterologickým oddělením v téže nemocnici. Pod vedením prof. Hyrdela se věnuje postgraduálnímu studiu v oboru gastroenterologie. Z klinické dermatologie atestoval v roce 2004 v Londýně, z venerologie v roce 2013 na Slovenské zdravotnické univerzitě a jeho první atestace z vnitřního lékařství je z roku 2014. Je autorem publikace o pyoderma gangrenosum a myloproliferativním onemocnění a spoluautorem práce Neuroendokrinné nádory horného trávicího traktu. Publikuje v domácím i saúdským odborném tisku.

Partneři České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

Zlatí partneři

abbvie



OLYMPUS



Bronzoví partneři



Usmívám se i po 12 týdnech



viekirax[®]

ombitasvir/paritaprevir/
ritonavir potahované tablety



exviera[®]

dasabuvir
potahované tablety

Léčba chronické hepatitidy C^{1,2}



**HODNOTY SVR12* PŘI DOPORUČENÉM DÁVKOVÁNÍ U PACIENTŮ S GT1b
– ANALÝZA POOLOVANÝCH DAT^{1,2}**

bez RBV

12 TÝDNŮ
viekirax[®] a exviera[®]

RBV = ribavirin

*SVR byla primárním endpointem účinnosti definovaným jako stanovení vyléčení HCV ve studiích fáze 3 a byla stanovena jako nedetekovatelná HCV RNA 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12)

Zkrácené informace o léčivém přípravku Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje ombitasvirum 12,5 mg, paritaprevirem 75 mg a ritonavirem 50 mg. **Indikace:** V kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená dávka přípravku Viekirax je dvě tablety 12,5 mg / 75 mg / 50 mg jednou denně s jídlem. Viekirax je třeba užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě HCV. Doba trvání kombinované terapie: pacienti s genotypem 1b bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou*: Viekirax + Exviera (dasabuvir) 12 týdnů; pacienti s genotypem 1a bez cirhózy: Viekirax + Exviera (dasabuvir) + ribavirin 12 týdnů; pacienti s genotypem 1a s kompenzovanou cirhózou: Viekirax + Exviera (dasabuvir) + ribavirin 24 týdnů, pacienti s genotypem 4 bez cirhózy: Viekirax + ribavirin 12 týdnů; pacienti s genotypem 4 s kompenzovanou cirhózou: Viekirax + ribavirin 24 týdnů. Zvláštní populace: U pacientů s infekcí genotypem 1 HCV a po transplantaci jater se doporučuje podávat přípravek Viekirax a dasabuvir v kombinaci s ribavirem po dobu 24 týdnů. Viekirax v kombinaci s ribavirem je doporučen u infekce genotypu 4. Na počátku je vhodné podat nižší dávku ribaviru. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku Viekirax upravovat. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Viekirax upravovat. Viekirax se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B).* Přípravek Viekirax je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pro další informace ohledně dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky; těžká porucha funkce jater; použití léčivých přípravků s ethinylestradiolem; společně s přípravkem Viekirax se nesmí podávat léčivé přípravky, jejichž eliminace je vysoce závislá na CYP3A a jejichž zvýšené plasmatické hladiny jsou spojeny se závažnými nežádoucími účinky (např. alfuzosin, amiodaron, astemizol, terfenadin, cisaprid, kolchicin, ergotamin, kyselina fosfodávková, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, midazolam p.o., triazolam, pimozid, kvetiapin, chinidin, salmeterol, sildenafil, tikagrelor. V případě společného podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho s přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými enzymovými induktory (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, enzalutamid, mitotan, rifampicin, třezalka), se očekává snížení plasmatické koncentrace ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru a snížení jejich terapeutického účinku a nesmí se podávat společně s přípravkem Viekirax. V případě společného podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho s přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. kobiciclat, indinavir, lopinavir/ritonavir, sachinavir, tipranavir, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, konivaptan aj), se očekává zvýšení plasmatické koncentrace paritapreviru a nesmí se proto podávat společně s přípravkem Viekirax. **Těhotenství a kojení:** Při užívání přípravku Viekirax s ribavirem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. Účinnou formu antikoncepce je třeba používat 7 měsíců po ukončení léčby ribavirem. **Zvláštní upozornění:** Monoterapie přípravkem Viekirax se nedoporučuje, musí se užívat v kombinaci s jinými léčivými přípravky určenými k léčbě infekce chronické hepatitidy C (dasabuvirem a/nebo ribavirem). Účinnost přípravku Viekirax nebyla stanovena u pacientů s genotypy HCV 2, 3, 5 a 6. Během klinických hodnocení přípravku Viekirax a dasabuviru s ribavirem či bez něho došlo u přibližně 1 % subjektů k přechodnému zvýšení ALT na více než pětinašobek horní meze běžných hodnot. Zvýšení ALT byla asymptomatická a docházelo k nim obvykle během prvních 4 týdnů léčby. Hladiny ALT při dalším podávání během přibližně dvou týdnů od zvýšení poklesly. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Viekirax s flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány CYP3A4. Použití se statiny: Očekává se, že Viekirax s dasabuvirem zvýší expozici rosuvastatinu více než 3násobně. Pokud je léčba rosuvastatinem během terapie nutná, maximální denní dávka rosuvastatinu nemá přesáhnout 5 mg. Nízké dávky ritonaviru, který je součástí fixní dávky kombinace v přípravku Viekirax, může u pacientů s koinfekcí HIV bez pokračující antiretrovirové terapie vyvolat rezistenci na inhibitory proteázy. Pacienti s koinfekcí HIV bez supresivní antiretrovirové terapie nemají být přípravkem Viekirax léčeni. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a s ribavirem či bez něho hlášeny případy jaterní dekompenzace a selhání jater, včetně transplantace jater nebo fatálního průběhu. U většiny pacientů s těmito závažnými projevy se již před zahájením terapie projevily příznaky pokročilé nebo dekompenzované cirhózy. Přestože je kvůli výchozímu pokročilému onemocnění jater obtížné zjistit příčinnou souvislost, potenciální riziko nelze vyloučit. U pacientů s cirhózou: monitorujte klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatie, krvácení z varů); laboratorní jaterní testy včetně koncentrace přímého bilirubinu je třeba provést na počátku léčby, během prvních 4 týdnů od jejího zahájení a poté tak, jak to bude klinicky indikováno; u pacientů s projevem jaterní dekompenzace léčbu přerušete.* Pro další informace viz SPC. **Interakce:** Viekirax se může podávat společně s dasabuvirem nebo bez něho. Při společném podávání tyto látky na sebe vzájemně působí, je proto třeba vzít v úvahu jejich interakční profil v kombinaci. Zvýšené pozornosti je třeba dbát při podání přípravku Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho a s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A, toto podání může mít za následek zvýšení plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků a tedy nutnou úpravu jejich dávkování. Jedná se zejména o cyklosporin, takrolimus, amlodipin, rilpivirin, alprazolam, blokátory kalciových kanálů (např. nifedipin, diltiazem, verapamil) a trazodon. Stejně je třeba přistupovat ke společnému podání kombinace Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a léčivých přípravků, které jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 nebo OCT1, tj. statiny (pravastatin, rosuvastatin), fexofenadin, repaglinid a antagonisté receptoru pro angiotenzin II (např. valsartan). Úprava dávky/klinické monitorování je třeba při společném podání kombinace Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP, tj. sulfasalazin, imatinib a rosuvastatin. Viekirax může zvýšit plasmatickou expozici léčivých přípravků, které jsou citlivé na změnu aktivity P-gp ve střevě (jako např. digoxin, dabigatran-etexilát). Podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho společně s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes UGT1A1, má za následek zvýšení plasmatických koncentrací takových léčivých přípravků (furosemid); u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. levothyroxin) se doporučuje rutinní klinické monitorování. Podávání přípravku Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho může snížit expozici léčivých přípravků, které jsou metabolizovány přes CYP2C19 (např. omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytol), což může vyžadovat úpravu dávky/klinické monitorování. Mezi látky, které mohou zvyšovat expozici dasabuviru a mají být používány s opatrností, patří teriflunovid a deferlasirox. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: insomnie, pruritus, únava, astenie. Časté: anemie. Během klinických studií se vyskytly laboratorní abnormality (zvýšení ALT v séru, zvýšení bilirubinu v séru). **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** PVC/PE/PCTFE blistr s Al fólií, balení obsahuje 56 tablet. Vícečetné balení obsahuje 4 balení po 14 tabletách. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/14/982/001. **Poslední revize textu:** 04/2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice. Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Zkrácené informace o léčivém přípravku EXVIERA 250 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje dasabuvirum 250 mg. **Indikace:** V kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená dávka dasabuviru je 250 mg (jedna tableta) dvakrát denně (ráno a večer). Exviera se nesmí podávat formou monoterapie, je třeba ho užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě HCV. Doba trvání kombinované terapie: pacienti s genotypem 1b bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou*: Exviera + Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) 12 týdnů; pacienti s genotypem 1a bez cirhózy: Exviera + Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) + ribavirin 12 týdnů; pacienti s genotypem 1a s kompenzovanou cirhózou: Exviera + Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) + ribavirin 24 týdnů. Zvláštní populace: U pacientů s infekcí genotypem 1 HCV a po transplantaci jater se doporučuje podávat přípravek Exviera a ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir v kombinaci s ribavirem po dobu 24 týdnů. Na počátku je vhodné podat nižší dávku ribaviru. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku Exviera upravovat. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Exviera upravovat. Exviera se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B)*. Exviera se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pro další informace ohledně dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky; použití léčivých přípravků s ethinylestradiolem; v případě společného podávání přípravku Exviera s přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými enzymovými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin, etravirin, enzalutamid, mitotan, rifampicin, třezalka), se očekává snížení plasmatické koncentrace dasabuviru a snížení jeho terapeutického účinku; tyto induktory jsou kontraindikovány. Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP2C8, mohou zvýšit koncentraci dasabuviru v plasmě a společně s přípravkem Exviera se nesmí podávat (gemfibrozil). Kontraindikace s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem viz SPC tohoto přípravku. **Těhotenství a kojení:** Při užívání přípravku Exviera s ribavirem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. Účinnou formu antikoncepce je třeba používat 7 měsíců po ukončení léčby ribavirem. **Zvláštní upozornění:** Byla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Exviera v kombinaci s ombitasvirem/paritaprevirem /ritonavirem a s ribavirem či bez něho. Společné podávání přípravku Exviera s ostatními antivirotyky nebylo studováno, a proto je nelze doporučit. Během klinických hodnocení dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirem či bez něho došlo u přibližně 1 % subjektů k přechodnému zvýšení ALT na více než pětinašobek horní meze běžných hodnot. Zvýšení ALT byla asymptomatická a docházelo k nim obvykle během prvních 4 týdnů léčby. Hladiny ALT při dalším podávání během přibližně dvou týdnů od zvýšení poklesly. Použití se statiny: Očekává se, že dasabuvir s kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zvýší expozici rosuvastatinu více než 3násobně. Pokud je léčba rosuvastatinem během terapie nutná, maximální denní dávka rosuvastatinu nemá přesáhnout 5 mg. Vzhledem k tomu, že Exviera se doporučuje v kombinaci s paritaprevirem/ombitasvirem/ritonavirem a že ritonavir může u pacientů s koinfekcí HIV bez pokračující antiretrovirové terapie vyvolat rezistenci na inhibitory proteázy, pacienti s koinfekcí HIV bez supresivní antiretrovirové terapie nemají být dasabuvirem léčeni. Při koinfekci HIV je třeba pečlivě zvažovat léčkové interakce. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Exviera s kombinací ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirem či bez něho hlášeny případy jaterní dekompenzace a selhání jater, včetně transplantace jater nebo fatálního průběhu. U většiny pacientů s těmito závažnými projevy se již před zahájením terapie projevily příznaky pokročilé nebo dekompenzované cirhózy. Přestože je kvůli výchozímu pokročilému onemocnění jater obtížné zjistit příčinnou souvislost, potenciální riziko nelze vyloučit. U pacientů s cirhózou: monitorujte klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatie, krvácení z varů); laboratorní jaterní testy včetně koncentrace přímého bilirubinu je třeba provést na počátku léčby, během prvních 4 týdnů od jejího zahájení a poté tak, jak to bude klinicky indikováno; u pacientů s projevem jaterní dekompenzace léčbu přerušete.* Pro další informace viz SPC. **Interakce:** Dasabuvir musí být vždy podáván společně s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Zvýšené pozornosti je třeba dbát při podání přípravku Exviera společně s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A, toto podání může mít za následek zvýšení plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků a tedy nutnou úpravu jejich dávkování. Jedná se zejména o cyklosporin, takrolimus, amlodipin, rilpivirin, alprazolam. Stejně je třeba přistupovat ke společnému podání přípravku Exviera a léčivých přípravků, které jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 nebo OCT1, tj. statiny (pravastatin, rosuvastatin). Úprava dávky/klinické monitorování je třeba při společném podání přípravku Exviera a léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP, tj. sulfasalazin, imatinib a rosuvastatin. Exviera může zvýšit plasmatickou expozici léčivých přípravků, které jsou citlivé na změnu aktivity P-gp ve střevě (jako např. digoxin, dabigatran-etexilát). Podávání přípravku Exviera společně s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes UGT1A1, má za následek zvýšení plasmatických koncentrací takových léčivých přípravků (furosemid); u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. levothyroxin) se doporučuje rutinní klinické monitorování. Podávání přípravku Exviera může snížit expozici léčivých přípravků, které jsou metabolizovány přes CYP2C19 (např. omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytol), což může vyžadovat úpravu dávky/klinické monitorování. Mezi látky, které mohou zvyšovat expozici dasabuviru a mají být používány s opatrností, patří teriflunovid a deferlasirox. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: insomnie, pruritus, únava, astenie. Časté: anemie. Během klinických studií se vyskytly laboratorní abnormality (zvýšení ALT v séru, zvýšení bilirubinu v séru). **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** PVC/PE/PCTFE blistr s Al fólií, balení obsahuje 56 tablet. Vícečetné balení obsahuje 4 balení po 14 tabletách. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/14/983/001. **Poslední revize textu:** 04/2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice. Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Reference: 1. SPC Viekirax®. 2. SPC Exviera®.