

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРАФЛЕКС АДВАНС®

Склад:

діючі речовини: глюкозаміну сульфат, натрію хондроїтину сульфат, ібупрофен;

1 капсула містить 250 мг глюкозаміну сульфату (у вигляді D-глюкозаміну сульфату калію хлориду), 200 мг натрію хондроїтину сульфату, 100 мг ібупрофену;

допоміжні речовини: PROSOLV SMCC® (целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний), натрію крохмальгліколят (тип А), кросповідон, повідон, кремнію діоксид, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кислота стеаринова, оболонка капсули (желатин, FD&C синій № 1, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміру 0, що складаються з ковпачка блакитного кольору та корпусу білого кольору з нанесеним написом «THERAFLEX ADVANCE» і містять порошок від білого до майже білого кольору з слабким запахом.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані протизапальні (протирематичні) засоби.

Код АТХ M01B.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цей лікарський засіб стимулює регенерацію хрящової тканини. Чинить протизапальну дію на клітинному рівні, стимулює синтез як ендогенних протеогліканів, так і ендогенної гіалуронової кислоти, знижує каталітичну активність хондроцитів шляхом інгібування деяких ферментів, що руйнують хрящ, таких як колагеназа, естаза, протеоглікіназа, фосфоліпаза-A2, N-ацетилглікозамінідазою тощо, а також інгібує формування інших речовин, які можуть ушкоджувати хрящові тканини (*in vitro*), таких як супероксидні радикали; активність лізосомальних ферментів.

Хондроїтин та глюкозамін ефективні у пацієнтів при остеоартрозі.

Хондроїтин один з головних елементів хряща. Він знижує активність запального процесу на ранніх стадіях і, таким чином, сповільнює дегенерацію хрящової тканини. Сприяє зменшенню болю, поліпшує функцію суглобів та зменшує потребу у нестероїдних протизапальних засобах при остеоартрозі і колінних та кульшових суглобах.

Глюкозамін фізіологічно присутній у людському організмі та має хондропротекторні властивості. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що глюкозаміну гідрохлорид стимулює синтез фізіологічних глюкозаміногліканів та протеогліканів хондроцитами та синтез гіалуронової кислоти синовіоцитами.

Ібупрофен чинить жарознижувальну, знеболювальну та протизапальну дію. Механізм дії пов'язаний із неселективним блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) 1-го та 2-го типу (основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти), що призводить до зменшення синтезу простагландинів, зниження їх концентрації у цереброспінальній рідині та послаблення збудження центру терморегуляції. Зменшує ранкову скрутість, сприяє збільшенню об'єму рухів у суглобах і хребті.

Сумісне застосування глюкозаміну та ібупрофену призводить до підвищення рівня анальгетичної активності останнього.

Фармакокінетика.

Після одноразового перорального прийому терапевтичної дози максимальний рівень хондроїтину сульфату в плазмі досягається через 3-4 години. Біодоступність дози, що була застосована перорально, становить 12 %.

У крові 85 % хондроїтину та його деполімеризованих похідних зв'язуються з декількома протеїнами плазми.

Щонайменше 90 % застосованої дози хондроїтину спочатку метаболізується лізосомальними фосфатазами, після чого деполімеризується гіалуронідазою, β-глюкуронідазою та β-N-ацетилглюкозамінідазою у печінці, нирках та інших органах.

Хондроїтин та його деполімеризовані похідні виводяться переважно шляхом ниркової екскреції. Період напіввиведення становить від 5 до 15 годин.

Після перорального застосування глюкозаміну гідрохлорид швидко та майже повністю всмоктується у кишечнику. Фармакокінетика глюкозаміну лінійна при застосуванні у дозах до 1500 мг 1 раз на добу, а вищі дози не призводять до пропорційно вищого збільшення максимальної концентрації глюкозаміну.

Більше 25 % прийняті дози глюкозаміну переходять з плазми крові до хрящової тканини та синовіальної суглобової мембрани.

Згідно з ефектом першого проходження у печінці більше ніж 70 % глюкозаміну метаболізуються до сечовини, вуглекислого газу та води.

Екскретується у незміненому вигляді переважно нирками із сечею та частково з калом. Період напіввиведення становить 68 годин.

Після перорального застосування ібупрофен майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Одночасне вживання їжі затримує всмоктування. Ібупрофен метаболізується у печінці (90 %). Період напіввиведення становить 2-3 години. 80 % дози виводяться із сечею, переважно у вигляді метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування больового синдрому при первинному та вторинному остеоартрозі суглобів і кінцівок і міжхребцевих дисків.

Протипоказання.

Цей лікарський засіб протипоказаний у таких випадках:

- підвищена індивідуальна чутливість до діючих речовин або до інших інгредієнтів препарату;
- наявність в анамнезі алергічних реакцій (таких як бронхоспазм, астма, риніт або висипання на шкірі, ангіоневротичний набряк, кропивянка, що пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів);
- наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі або перфорації після застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ);
- виразкова хвороба шлунка/кровоносна у даний час або в анамнезі (два і більше епізодів загострення виразкової хвороби та кровотеч);
- захворювання зорового нерва;
- порушення гемопоєзу;
- тяжка ниркова, серцева або печінкова недостатність;
- фенілкетонурія;
- цереброваскулярні або інші кровотечі;
- цукровий діабет;
- схильність до кровотеч;
- тромбоемболії.

Протипоказане застосування препарату одночасно з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та іншими видами взаємодій.

Лікарські засоби, при одночасному застосуванні яких з препаратом Терафлекс Адванс®, капсулами може спостерігатися взаємодія:

Ібупрофен.

Слід уникати таких комбінацій з ібупрофеном.

Ацетилсаліцилова кислота

Може призвести до підвищення ризику виникнення побічних ефектів. Допускається за умови, якщо доза ацетилсаліцилової кислоти не вище 75 мг на добу була призначена лікарем.

Інші НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Підвищується ризик ерозивно-виразкового ураження та шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Слід уникати таких комбінацій з ібупрофеном.

Циклоспорин

Може підвищуватися ризик виникнення нефротоксичного ефекту.

Літій

Підвищується рівень літію у плазмі крові.

Метотрексат у дозах 15 мг/тиждень або вище

Підвищується концентрація метотрексату та збільшується ризик виникнення токсичних ефектів метотрексату.

Антикоагулянти

НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин.

Кортикостероїди

Підвищується ризик шлунково-кишкової кровотечі або ульceraції.

Антигіпертензивні та діуретичні засоби

Нестероїдні протизапальні засоби можуть зменшити лікувальний ефект цих препаратів.

У деяких пацієнтів із розладами функції нирок (наприклад у пацієнтів з зневодненням або пацієнтів літнього віку з розладами ниркової функції) одночасний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або антагоністів ангіотензину II і агентів, які пригнічують циклооксигеназу, може викликати подальше погіршення ниркової функції, включаючи можливу ниркову недостатність, які є потенційно оборотними. Можливість такої взаємодії слід розглянути для пацієнтів, які приймають коксиби одночасно із інгібіторами АПФ або антагоністами ангіотензину II. Отже, що комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні отримувати адекватну кількість рідини, і слід розглянути можливість моніторингу функції нирок на початку одночасного лікування та періодично після цього. Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичності і НПЗЗ.

Антитромбоцитарні препарати та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Підвищується ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Серцеві глікозиди

НПЗЗ можуть загострити серцеву недостатність, знижувати швидкість клубочкової фільтрації, підвищити рівень глікозидів у крові.

Зидовудин

При одночасному прийомі НПЗЗ із зидовудином підвищується ризик гематологічної токсичності. Існують докази підвищення ризику появи гемартрозу та гематоми у ВІІ-інфікованих пацієнтів, які застосовують супутнє лікування зидовудином та ібупрофеном.

Міфепристон
НПЗЗ не застосовують раніше ніж через 8-12 дб після застосування міфепристону, оскільки вони знижують його ефективність.

Такроліму

Можливе підвищення ризику нефротоксичності при одночасному застосуванні НПЗЗ та такроліму.

Калійберігаючі діуретики

Може виникати гіперкаліємія.

Алкоголь

Підвищений ризик пошкодження шлунково-кишкового тракту та подовження тривалості кровотечі.

Хінолонові антибіотики

Одночасне застосування НПЗЗ та хінолонових антибіотиків може підвищити ризик виникнення судом.

Препарати групи сульфонілідів та фенітоїн

Можливе посилення дії препаратів.

Хондротин і глюкозамін.

Тетрациклін

Підвищується всмоктування тетрацикліну зі шлунково-кишкового тракту.

Пеніцилін

Зменшується всмоктування пеніциліну.

Хлорамфенікол

Зменшується абсорбція хлорамфеніколу.

Циклоспори

Може вплинути на концентрацію циклоспорины в крові.

Фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості хондротину та глюкозаміну свідчать про низьку потенціалу можливість виникнення взаємодій, спеціальні дослідження взаємодій не проводились. Хондротин та глюкозамін сумісні з НПЗЗ.

За деякими даними при одночасному застосуванні глюкозаміну та варфарину можливе посилення дії останнього та розвиток кровотечі. Тому при одночасному застосуванні необхідно контролювати параметри згорання крові.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату Терафлекс Адванс® одночасно з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через підвищений ризик виразки чи кровотечі, а також інші побічні реакції.

Побічні реакції можна звести до мінімуму, якщо приймати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

Про шлунково-кишкову кровотечу, виразку або перфорацию, що можуть мати летальні наслідки та супроводжувались або не супроводжувались попередніми симптомами, повідомлялося для всіх НПЗЗ у будь-який період під час лікування незалежно від наявності в анамнезі тяжких шлунково-кишкових ускладнень.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорации зростає при підвищенні доз НПЗЗ, при наявності виразки, зокрема, ускладненої кровотечею або перфорации, а також у пацієнтів літнього віку. Такі пацієнти повинні починати лікування із найнижчої доступної дози. Для цих хворих слід розглянути можливість комбінованого лікування захисними препаратами (зокрема мізопростомолом або інгібіторами протонної помпи), так само як і для пацієнтів, яким необхідно одночасне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що можуть підвищувати ризик для шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти, які мають в анамнезі шлунково-кишкові розлади, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти лікаря про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (зокрема шлунково-кишкову кровотечу), особливо на ранніх стадіях лікування. Слід виявляти обережність при лікуванні пацієнтів, які отримують одночасно препарати, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, антикоагулянти, наприклад варфарину, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і антитромбоцитарні засоби, такі як ацетилсаліцилова кислота.

Якщо у пацієнтів, які отримують ібупрофен, виявляється шлунково-кишкова кровотеча або виразка, лікування слід припинити.

НПЗЗ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мали в анамнезі виразковий коліт або хворобу Крона, оскільки їх стан може погіршуватися.

Якщо з метою пригнічення агрегації тромбоцитів застосовують ацетилсаліцилову кислоту, до початку лікування препаратом Терафлекс Адванс® слід проконсультуватися з лікарем.

Наявні докази того, що лікарські засоби, які пригнічують циклооксигеназу/синтез простагландинів, можуть спричинити порушення фертильності жінок через вплив на овуляцію. Це можна усунути шляхом припинення застосування цих препаратів.

Результати клінічних досліджень і епідеміологічні дані свідчать, що застосування ібупрофену, особливо в високих дозах (2400 мг на добу) при довгостроковому лікуванні, може бути пов'язане з незначним підвищенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). В цілому, епідеміологічні дослідження не свідчать про те, що низькі дози ібупрофену (≤ 1200 мг на добу) пов'язані із підвищенням ризику інфаркту міокарда.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями довгострокове лікування може бути призначено лікарем тільки після ретельного аналізу. Пацієнтам з вираженими факторами ризику серцево-судинних ускладнень (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) призначати довготривале лікування НПЗЗ слід лише після ретельного обміркування.

Дуже рідко при прийомі НПЗЗ спостерігалися тяжкі реакції з боку шкіри, деякі з летальним наслідком, що включали ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Очевидно, що найвищий ризик таких реакцій на ранніх стадіях лікування: початок такої реакції у більшості випадків спостерігався протягом першого місяця лікування. Лікування ібупрофеном слід припинити при перших ознаках шкірного висипання, виразок слизової оболонки або будь-яких інших ознаках гіперчутливості.

Ібупрофен може викликати бронхоспазм і напади астми або інші реакції гіперчутливості. Фактори ризику таких реакцій включають попередньо існуючу бронхіальну астму, поліноз, назальні поліпи, чутливість до ацетилсаліцилової кислоти або хронічні захворювання дихальних шляхів. Це також стосується і пацієнтів, у яких спостерігаються алергічні реакції на ібупрофен або інші НПЗЗ (зокрема реакції з боку шкіри, свербіж, кропивянка).

Не рекомендується вживати алкоголь протягом лікування препаратом Терафлекс Адванс®.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із:

-системним червоним вовчаком та системними захворюваннями сполучної тканини підвищення ризику виникнення асептичного менингіту;

-артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю в анамнезі, які супроводжувалися затримкою рідини та набряками під час застосування НПЗЗ;

-порушенням функції нирок та/або печінки; дисфункція печінки підвищує ризик ниркової токсичності і ураження, а також тяжких і потенційно летальних реакцій з боку печінки. Для пацієнтів із захворюванням печінки або нирок до початку лікування рекомендується провести додаткове обстеження: контроль функції печінки та нирок та дослідження периферичної крові.

Довготривалий прийом НПЗЗ може призвести до дозованого зниження синтезу простагландинів і спровокувати розвиток ниркової недостатності. Високий ризик мають пацієнти, які приймають діуретики; пацієнти з порушеннями функції печінки, нирок, та/або серцевими порушеннями; пацієнти літнього віку.

Особливості застосування глюкозаміну сульфату та хондротину сульфату.

Препарат не слід застосовувати пацієнтам із підвищеною чутливістю (алергією) до морепродуктів.

Можливе загострення симптомів астми у пацієнтів із бронхіальною астмою в анамнезі і після початку лікування глюкозаміном.

Рідко у пацієнтів з серцевою та/або нирковою недостатністю спостерігалися набряки та/або затримка води в організмі. Це може бути пов'язано з осмотичним ефектом хондротину сульфату.

Слід звернутися до лікаря, якщо симптоми погіршуються після початку застосування даного лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Незважаючи на те, що застосування препарату, що містить ібупрофен протипоказано лише під час третього триместру вагітності, не існує клінічних даних щодо ефективності та безпеки застосування глюкозаміну сульфату у період вагітності або годування груддю. Тому препарат не слід застосовувати у ці періоди.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнт має слідкувати за змінами у швидкості своєї реакції, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами. У разі виявлення будь-яких небажаних явищ з боку нервової системи слід відмовитися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід приймати після їди, запиваючи склянкою води.

Дорослим застосовувати по 2 капсули 3 рази на добу.

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 12 капсул (1,2 г ібупрофену).

Загальна тривалість лікування у рекомендованій дозі не має перевищувати 20 днів. Після зникнення болю хворий може продовжувати лікування препаратом Терафлекс® капсули.

Діти.

Досвід застосування препарату дітям (віком до 18 років) відсутній.

Передозування.

У разі передозування можуть спостерігатися біль у животі, нудота, блювання, діарея, шлунково-кишкова кровотеча, запаморочення, головний біль, порушення сну та шум у вухах. У тяжких випадках можуть виникати симптоми з боку нервової системи: сонливість, загальмованість, зрідка збудження і дезорієнтація втрата свідомості, або кома; можливі артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, порушення функції печінки та нирок або гепатонекроз, гостра ниркова недостатність, рабдоміоліз і гіпотермія; дихальна недостатність та ціаноз. Зрідка при передозуванні спостерігаються судоми. У хворих на бронхіальну астму можливе загострення перебігу астми. При тяжкому передозуванні може розвинути метаболічний ацидоз (включаючи нирковий тубулярний ацидоз) і гіпокаліємія, а також можуть подовжитися протромбінний час(МНВ (міжнародне нормалізоване співвідношення), в'язко, внаслідок взаємодії з факторами згорання крові.

Лікування симптоматичне, спрямоване на забезпечення життєво важливих функцій організму, включаючи забезпечення прохідності дихальних шляхів, та нормалізацію стану. Рекомендується промивання шлунка та пероральне застосування активованого вугілля протягом 1 години після застосування потенційно токсичної дози препарату (понад 400 мг/кг) та госпіталізація до токсикологічного відділення. На стаціонарному етапі застосовують інфузійну терапію, форсований діурез, симптоматичне лікування. Спеціальних антидотів не існує. Часті або тривалі судоми слід лікувати внутрішньовенним діазепамом або лоразепамом. При бронхіальній астмі потрібно застосовувати бронходилататори.

Побічні реакції.

Більшість побічних ефектів після застосування препарату Терафлекс Адванс® зумовлені ібупрофеном і є дозозалежними. Оскільки рекомендована разова доза ібупрофену є помірною, а звичайна добова доза у лікарському засобі Терафлекс Адванс® (600 мг) є значно нижчою, ніж його максимальна добова доза (1200 мг), майже ніколи, що будуть спостерігатися будь-які побічні ефекти, якщо лікарський засіб застосовувати згідно з рекомендаціями щодо дозування.

З боку шлунково-кишкового тракту. Болі у животі, диспепсія, нудота, діарея, метеоризм, запор та блювання. Можлив і печія, виразковий стоматит, пептичні виразки, мелена, гематемезис, гастрит, перфорация або шлунково-кишкова кровотеча, що у деяких випадках можуть стати летальними, особливо у пацієнтів літнього віку. У поодиноких випадках повідомлялося про загострення виразкового коліту та хвороби Крона.

З боку нервової системи. Головний біль, асептичний менінгіт (були зареєстровані поодинокі випадки). Можуть спостерігатися запаморочення, сонливість, парестезії, загальна слабкість та підвищена втомлюваність. Тільки при тривалому застосуванні депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, дзвін у вухах.

У пацієнтів з аутоімунними порушеннями (зокрема системним червоним вовчаком, системними захворюваннями сполучної тканини) під час лікування ібупрофеном спостерігалися поодинокі симптоми асептичного менінгіту, а саме: ригідність потиличних м'язів, головний біль, нудота, блювання, висока температура або дезорієнтація.

З боку сечовидільної системи. Є повідомлення про виникнення гострої ниркової недостатності, папілонекрозу, особливо при тривалому застосуванні, у поєднанні з підвищенням рівня сечовини у сироватці крові та набряком. Ібупрофен може спричинити інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, нефротоксичність.

З боку гепатобілярної системи. Можливі порушення з боку печінки, особливо при тривалому застосуванні, у вигляді гепатиту, жовтяниці.

З боку крові та лімфатичної системи. Розлади системи кровотворення (анемія, нейтропенія, апластична анемія, гемолітична анемія, еозинофілія, зниження гематокриту та рівня гемоглобіну, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз). Першими ознаками є висока температура, біль у горлі, виразки у ротовій порожнині, симптоми грипу, тяжка форма виснаження, нез'ясована кровотеча та синці. Оборотна агрегація тромбоцитів, альвеоліт, легенева еозинофілія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. У поодиноких випадках можуть виникати тяжкі форми шкірних реакцій, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Можуть спостерігатися лущення шкіри, алопеція, фотосенсибілізація, гіперемія, дерматит, екзема.

З боку імунної системи. Алергічні реакції, включаючи тяжкі реакції підвищеної чутливості, набряк обличчя, язика і гортані, задишку, набряк Квінке, анафілактичний шок, анафілаксію, кропив'янку, свербіж, висип, реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму, загострення астми, бронхоспазм.

З боку серцево-судинної системи та мозкового кровообігу. Набряки, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, тахікардія, відчуття серцебиття були зареєстровані при лікуванні НПЗЗ. Довготривале застосування ібупрофену у високих дозах (2400 мг/добу) може призвести до незначного підвищення ризику артеріального тромбозу (інфаркт міокарда або інсульт). Можливі ускладнення з боку мозкового кровообігу.

З боку органів зору. При тривалому застосуванні порушення зору, неврит зорового нерву.

Результати лабораторних досліджень. Підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня білірубину крові.

Інші. Зміни в ендокринній системі та метаболізм, зменшення апетиту, сухість слизових оболонок очей та порожнини рота, риніт, порушення слуху.

Прийом препарату Терафлекс Адванс® слід припинити при появі будь-якої небажаної реакції та негайно звернутися до лікаря.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 або 120 капсул у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Контракт Фармакал Корпорейшн, США/

Contract Pharmaceutical Corporation, USA.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

135 Адамс Авеню, Хопог, Нью-Йорк 11788, США/

135 Adams Avenue, Hauppauge, New York 11788, USA.

Заявник.

Байер Консьюмер Кер АГ, Швейцарія/

Bayer Consumer Care AG, Switzerland.

Місцезнаходження заявника.

Петер Меріан-Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцарія/

Peter Merian-Strasse 84, 4052 Basel, Switzerland.