

## **Склад**

*діюча речовина:* atorvastatin;

1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату, що еквівалентно аторвастатину 20 мг;

*допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза, полісорбат-80, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II White (гіпромелоза, лактози моногідрат, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), триацетин).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А05.

## **Фармакодинаміка**

Лівостор являє собою синтетичний гіполіпідемічний лікарський засіб. Аторвастатин є інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – ранній етап біосинтезу холестерину, який обмежує швидкість його утворення.

Лівостор є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, від якого залежить швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат – речовину-попередник стеролів, у тому числі холестерину. Холестерин та тригліцериди циркулюють у кровотоці у комплексі з ліпопротеїнами. Ці комплекси розділяються за допомогою ультрацентрифугування на фракції ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності), ЛППЩ (ліпопротеїни проміжної щільності), ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) та ЛПДНЩ (ліпопротеїни дуже низької щільності). Тригліцериди (ТГ) та холестерин у печінці включаються до складу ЛПДНЩ та вивільняються у

плазму крові для транспортування у периферичні тканини. ЛПНЩ формуються з ЛПДНЩ та катаболізуються шляхом взаємодії з високоафінними рецепторами ЛПНЩ. Встановлено, що підвищені рівні загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) та аполіпопротеїну В (апо В) у плазмі крові сприяють розвитку атеросклерозу у людини та є факторами ризику для розвитку серцево-судинних захворювань, у той час як підвищені рівні холестерину ЛПВЩ пов'язані зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань.

Лівостор знижує рівень холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові шляхом інгібування у печінці ГМГ-КоА-редуктази і синтезу холестерину та шляхом збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин для посилення поглинання та катаболізму ЛПНЩ; лікарський засіб також зменшує продукування ЛПНЩ та кількість цих частинок. Лівостор зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у деяких пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, тобто у групи людей, які рідко відповідають на лікування іншими гіполіпідемічними лікарськими засобами.

Відомо, що підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В (мембранний комплекс для холестерину ЛПНЩ) провокують розвиток атеросклерозу. Подібним чином знижені рівні холестерину ЛПВЩ (та його транспортного комплексу – апо А) пов'язані з розвитком атеросклерозу. Епідеміологічні дослідження встановили, що серцево-судинна захворюваність і летальність змінюються прямо пропорційно до рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ та зворотно пропорційно до рівня холестерину ЛПВЩ.

Лівостор знижує рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та апо В у пацієнтів із гомозиготною та гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, несімейними формами гіперхолестеринемії та змішаною дисліпідемією. Лівостор також знижує рівні холестерину ЛПДНЩ та ТГ, а також зумовлює нестійке підвищення рівня холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-1. Лівостор знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПДНЩ, апо В, тригліцеридів та ХС-не-ЛПВЩ (холестерину, що не входить до складу ЛПВЩ), а також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Лівостор знижує ХС-ЛППЩ у пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією.

Подібно до ЛПНЩ ліпопротеїни, збагачені холестерином та тригліцеридами, у тому числі ЛПДНЩ, ЛППЩ та решта, також можуть сприяти розвитку атеросклерозу. Підвищені рівні тригліцеридів у плазмі крові часто виявляються у тріаді з низькими рівнями ХС-ЛПВЩ та маленькими часточками ЛПНЩ, а також у сполученні з неліпідними метаболічними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Не було послідовно доведено, що загальний рівень тригліцеридів

плазми крові як такий є незалежним фактором ризику для розвитку ішемічної хвороби серця. Крім того, не було встановлено незалежного впливу підвищення рівня ЛПВЩ або зниження рівня тригліцеридів на ризик коронарної та серцево-судинної захворюваності та летальності.

Лівостор, як і деякі його метаболіти, є фармакологічно активними у людини. Головним місцем дії аторвастатину є печінка, яка відіграє головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛПНЩ. Доза лікарського засобу, на відміну від його системної концентрації, краще корелює зі зменшенням рівня холестерину ЛПНЩ. Індивідуальний підбір дози лікарського засобу слід здійснювати залежно від терапевтичної відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **Фармакокінетика**

*Всмоктування.* Лівостор швидко абсорбується після перорального застосування та його максимальні концентрації у плазмі крові досягаються впродовж 1-2 годин. Ступінь абсорбції зростає пропорційно до дози лікарського засобу Лівостор. Абсолютна біодоступність аторвастатину (вихідний лікарський засіб) становить приблизно 14 %, а системна біодоступність інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить приблизно 30 %. Низьку системну доступність лікарського засобу пов'язують із передсистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або передсистемною біотрансформацією у печінці. Хоча їжа зменшує швидкість та ступінь абсорбції лікарського засобу приблизно на 25 % та 9 % відповідно, виходячи із показників  $C_{max}$  та AUC, зниження рівня холестерину ЛПНЩ є подібним незалежно від того, приймається Лівостор із їжею або окремо. При застосуванні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові є нижчою (приблизно на 30 % для  $C_{max}$  та AUC), ніж при ранковому застосуванні. Однак зниження рівня холестерину ЛПНЩ є однаковим незалежно від часу застосування лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Розподіл.* Середній об'єм розподілу лікарського засобу Лівостор становить приблизно 381 літр. Понад 98 % лікарського засобу зв'язується з білками плазми крові. Концентраційне співвідношення кров/плазма, що становить приблизно 0,25, вказує на погане проникнення лікарського засобу в еритроцити. Лівостор здатний проникати у грудне молоко (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

*Метаболізм.* Лівостор інтенсивно метаболізується до орто- та парагідроксильованих похідних і різних продуктів бета-окислення. У дослідженнях *in vitro* інгібування ГМГ-КоА-редуктази орто- та

парагідроксильованими метаболітами було еквівалентне інгібуванню лікарським засобом Лівостор. Приблизно 70 % циркулюючої інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази пов'язано з активними метаболітами. Дослідження *in vitro* свідчать про важливість метаболізму лікарського засобу Лівостор цитохромом P450 3A4, що узгоджується з підвищеними концентраціями Лівостору в плазмі крові людини після одночасного застосування з еритроміцином, відомим інгібітором цього ізоферменту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Екскреція.* Лівостор та його метаболіти виводяться, головним чином, з жовчю після печінкового та/або позапечінкового метаболізму, однак цей лікарський засіб, очевидно, не зазнає кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення лікарського засобу Лівостор з плазми крові людини становить приблизно 14 годин, але період напівзменшення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази становить від 20 до 30 годин через внесок активних метаболітів. Після перорального застосування лікарського засобу менше ніж 2 % від його дози виділяється із сечею.

#### Окремі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку.* Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові є вищими (приблизно 40 % для C<sub>max</sub> та 30 % для AUC) у здорових пацієнтів літнього віку (віком від 65 років), ніж у молодих дорослих пацієнтів. Клінічні дані свідчать про більший ступінь зниження ЛПНЩ при застосуванні будь-якої дози лікарського засобу у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими пацієнтами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти.* Фармакокінетичні дані для групи пацієнтів дитячого віку відсутні.

*Стать.* Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові жінок відрізняються від концентрацій у плазмі крові чоловіків (приблизно на 20 % вище для C<sub>max</sub> та на 10 % нижче для AUC). Однак немає клінічно значущої відмінності у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор у чоловіків та жінок.

*Порушення функцій нирок.* Захворювання нирок не чинять впливу на концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові або зниження ХС-ЛПНЩ, а отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушеннями функцій нирок не потрібне (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

*Гемодіаліз.* Незважаючи на те, що у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок дослідження не проводилися, вважається, що гемодіаліз не

підвищує значною мірою кліренс Лівостору, оскільки лікарський засіб інтенсивно зв'язується з білками плазми крові.

*Печінкова недостатність.* Концентрації лікарського засобу Лівостор у плазмі крові помітно підвищені у пацієнтів із хронічною алкогольною хворобою печінки. Значення показників C<sub>max</sub> та AUC у 4 рази вищі у пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлда-П'ю. У пацієнтів із захворюванням печінки класу В за шкалою Чайлда-П'ю значення показників C<sub>max</sub> та AUC підвищуються приблизно у 16 разів та у 11 разів відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

## **Показання**

### Запобігання серцево-судинним захворюванням

*Дорослим пацієнтам без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Лівостор показаний для:*

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику стенокардії та проведення процедур реваскуляризації.

*Пацієнтам із цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, лікарський засіб Лівостор показаний для:*

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту.

*Пацієнтам із клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лівостор показаний для:*

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

### *Гіперліпідемія*

- Як доповнення до дієти для зменшення підвищених рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Іа та Іб за класифікацією Фредріксона).
- Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів із підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона).
- Для лікування пацієнтів із первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона) у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.
- Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні.
- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпропротеїну В у хлопчиків, а також дівчат після початку менструацій, віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається <sup>3</sup> 190 мг/дл або

б) холестерин ЛПНЩ <sup>3</sup> 160 мг/дл та:

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
- у пацієнта дитячого віку присутні два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

## **Протипоказання**

Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Ризик розвитку міопатії в ході лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СУР ЗА4 (наприклад, кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Потужні інгібітори СYP 3A4.* Лівостор метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину в плазмі крові. Ступінь взаємодії та посилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід за можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Помірні інгібітори СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії. Дослідження взаємодії лікарських засобів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводилися. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP3A4, а отже, одночасне призначення цих лікарських засобів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

*Грейпфрутовий сік.* Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину в плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

*Кларитроміцин.* Значення AUC аторвастатину значно підвищувалося при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакодинаміка»). Отже, пацієнтам, які застосовують кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати Лівостор у дозі вище 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Комбінація інгібіторів протеаз.* Значення AUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор з

декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С теллапревіром порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому для пацієнтів, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування із лікарським засобом Лівостор. Лікарський засіб слід з обережністю призначати пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній дозі. Для пацієнтів, які застосовують інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза лікарського засобу Лівостор не повинна перевищувати 20 мг; слід дотримуватися обережності при їх сумісному застосуванні (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні пацієнтам, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза лікарського засобу Лівостор не повинна перевищувати 40 мг; також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

*Ітраконазол.* Значення АUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг (див. розділ «Фармакодинаміка»). Отже, пацієнтам, які застосовують ітраконазол, слід дотримуватися обережності, якщо доза лікарського засобу Лівостор перевищує 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Циклоспорин.* Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення АUC аторвастатину значно підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Лівостор у дозі 10 мг та циклоспорину в дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Фармакодинаміка»). Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу Лівостор та циклоспорину (див. розділ «Особливості застосування»).

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських засобів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).



Лікарські засоби, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір).	Уникати застосування аторвастатину.
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір).	Застосовувати з обережністю та у найменшій ефективній дозі.
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір).	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу.
Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір)	Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір). Не перевищувати дозу 40 мг аторвастатину на добу.

\*Застосовувати з обережністю та у найменшій ефективній дозі.

*Гемфіброзил.* У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід

уникати сумісного застосування лікарського засобу Лівостор із гемфіброзилом (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші фібрати.* Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії в ході лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, Лівостор слід застосовувати з обережністю при сумісному використанні з іншими фібратами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ніацин.* Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватися при застосуванні лікарського засобу в комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози лікарського засобу Лівостор (див. розділ «Особливості застосування»).

*Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4.* Одночасне застосування лікарського засобу з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад, ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину в плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування лікарського засобу після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину в плазмі крові.

*Дилтіазему гідрохлорид.* Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину в плазмі крові.

*Циметидин.* Ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

*Антациди.* Одночасне пероральне застосування аторвастатину та суспензії антацидного лікарського засобу, що містить магнію та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину в плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінюється.

*Колестипол.* Концентрація аторвастатину в плазмі крові є нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному застосуванні аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищує ефект, який можна отримати від застосування кожного з цих лікарських засобів окремо.

*Азитроміцин.* Одночасне призначення аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжується змінами концентрації аторвастатину в плазмі крові.

*Інгібітори транспортних білків.* Інгібітори транспортних білків (наприклад, циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину. Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих лікарських засобів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину.

*Езетиміб.* Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують із розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

*Фузидова кислота.* Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводилися. Як і у випадку з іншими статинами, при одночасному застосуванні аторвастатину та фузидової кислоти спостерігаються явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове призупинення лікування аторвастатином.

*Дигоксин.* При одночасному застосуванні багаторазових доз лікарського засобу Лівостор та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину в плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які застосовують дигоксин.

*Пероральні контрацептиви.* Одночасне застосування лікарського засобу Лівостор з пероральними контрацептивами підвищує значення AUC для норетистерону та етинілестрадіолу (див. розділ «Фармакодінаміка»). Дану інформацію слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка застосовує Лівостор.

*Варфарин.* Лівостор не чинить клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, які проходять довготривале лікування варфарином.

*Колхіцин.* При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

*Інші лікарські засоби.* Одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних лікарських засобів та його застосування в ході естрогензамісної терапії не супроводжувалося клінічно значущими побічними ефектами. Дослідження взаємодії аторвастатину з іншими лікарськими засобами не проводилися.

## Особливості застосування

### *Скелетні м'язи*

Наявні окремі повідомлення про випадки рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю внаслідок міоглобінурії при застосуванні лікарського засобу Лівостор та інших лікарських засобів цього класу. Наявність в анамнезі порушення функцій нирок може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Такі пацієнти потребують більш ретельного моніторингу для виявлення порушень з боку скелетних м'язів.

Аторвастатин, як і інші лікарські засоби групи статинів, іноді спричиняє міопатію, що визначається як біль у м'язах або слабкість м'язів у поєднанні з підвищенням показників креатинфосфокінази (КФК) більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми. Одночасне застосування вищих доз аторвастатину з певними лікарськими засобами, такими як циклоспорин і потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад, кларитроміцин, ітраконазол та інгібітори протеаз ВІЛ), підвищує ризик міопатії/рабдоміолізу.

Наявні окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ) – аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується наступними ознаками: слабкість проксимальних м'язів та підвищений рівень креатинкінази у сироватці крові, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; м'язова біопсія виявляє некротизуючу міопатію без значного запалення; при застосуванні імуносупресивних засобів спостерігається позитивна динаміка.

Можливість розвитку міопатії слід розглядати у будь-якого пацієнта з дифузними міалгіями, болісністю або слабкістю м'язів та/або значним підвищенням КФК. Пацієнтам слід порекомендувати негайно повідомляти про випадки болю у м'язах, болісності або слабкості м'язів невідомої етіології, особливо якщо це супроводжується відчуттям нездужання або підвищенням температури тіла або якщо ознаки та симптоми захворювання м'язів зберігаються після припинення застосування лікарського засобу Лівостор. Лікування лікарським засобом слід припинити у випадку значного підвищення рівня КФК, діагностування міопатії або підозри на неї.

Ризик міопатії в ході лікування лікарськими засобами цього класу підвищується при одночасному застосуванні циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, інгібітору протеази вірусу гепатиту С телупревіру, комбінацій інгібіторів протеази ВІЛ, у тому числі саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, типранавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір та фосампренавір + ритонавір, а також ніацину або антимикотиків

групи азолів. Лікарі, які розглядають можливість комбінованої терапії лікарського засобу Лівостор та похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, кларитроміцину, комбінацій саквінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавіру, фосампренавір + ритонавір, антимікотиків групи азолів або ліпідомодифікуючих доз ніацину, повинні ретельно зважити потенційні переваги та ризики, а також проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів щодо будь-яких ознак або симптомів болю, болісності або слабкості у м'язах, особливо впродовж перших місяців терапії та впродовж будь-якого з періодів титрування дози у напрямку збільшення будь-якого з лікарських засобів. Слід розглянути можливість застосування низьких початкових та підтримуючих доз аторвастатину при одночасному застосуванні з вищезгаданими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких ситуаціях можна розглядати можливість періодичного визначення КФК, але немає гарантії, що такий моніторинг допоможе запобігти випадкам тяжкої міопатії.

Повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином, тому аторвастатин з колхіцином слід призначати пацієнтам з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терапію лікарським засобом Лівостор слід тимчасово або повністю припинити будь-якому пацієнту з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактору ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад, тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

### *Порушення функцій печінки*

Відомо, що статини, як і деякі інші гіполіпідемічні терапевтичні засоби, пов'язані з відхиленням від норми біохімічних показників функцій печінки. Перед тим як розпочинати терапію лікарським засобом Лівостор, рекомендується отримати результати аналізів показників ферментів печінки та здавати аналізи повторно в разі клінічної потреби. Є окремі повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування лікарського засобу Лівостор слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування лікарським засобом.

Лівостор слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Лівостор протипоказаний при активному захворюванні печінки або стійкому підвищенні рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділ «Протипоказання»).

### *Ендокринна функція*

Повідомлялося про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі й лікарського засобу Лівостор.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирникових та/або гонадних стероїдів. Аторвастатин не знижує базальну концентрацію кортизолу плазми крові та не пошкоджує резерв надниркових залоз. Вплив статинів на запліднюючу здатність сперми не досліджувався у достатньої кількості пацієнтів. Невідомо, яким чином лікарський засіб впливає (та чи впливає взагалі) на систему «статеві залози-гіпофіз-гіпоталамус» у жінок у передменопаузальному періоді. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу групи статинів з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Оскільки старший вік (понад 65 років) є фактором схильності до міопатії, слід з обережністю призначати Лівостор пацієнтам літнього віку.

### *Печінкова недостатність*

Лівостор протипоказаний пацієнтам із активним захворюванням печінки, включаючи стійке підвищення рівнів печінкових трансаміназ невідомої етіології (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

### *До початку лікування*

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами у пацієнтів, схильних до розвитку рабдоміолізу, слід визначати рівень креатинкінази (КК) при:

- порушенні функцій нирок;
- гіпофункції щитовидної залози;
- спадкових розладах м'язової системи у родинному або особистому анамнезі;

- перенесених у минулому випадках токсичного впливу статинів або фібратів на м'язи;
- перенесених у минулому захворюваннях печінки та/або вживанні великих кількостей алкоголю.

Для пацієнтів літнього віку (понад 70 років) необхідність проведення означених заходів слід оцінювати з урахуванням наявності інших факторів схильності до розвитку рабдоміолізу.

Підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові можливе, зокрема, у разі взаємодії та застосування особливим групам пацієнтів, у тому числі пацієнтам зі спадковими хворобами.

У таких випадках рекомендовано оцінювати співвідношення ризиків та можливої користі від лікування та проводити клінічний моніторинг стану пацієнтів. Якщо до початку лікування рівень КК значно підвищений (перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 5 разів), лікування розпочинати не слід.

#### *Вимірювання рівня креатинкінази*

Рівень креатинкінази не слід визначати після інтенсивних фізичних навантажень або за наявності будь-яких можливих альтернативних причин підвищення рівня КК, оскільки це може ускладнити розшифрування результатів. Якщо на початковому рівні спостерігається значне підвищення КК (перевищення ВМН більш ніж у 5 разів), то через 5-7 днів необхідно провести повторне визначення для підтвердження результату.

#### *Під час лікування*

Пацієнтам слід знати про необхідність негайно повідомляти про розвиток болю у м'язах, судом чи слабкості, особливо коли вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

У випадку появи цих симптомів під час лікування аторвастатином необхідно визначити рівень КК у цього пацієнта. Якщо рівень КК значно підвищений (перевищує ВМН більш ніж у 5 разів), лікування слід припинити.

Доцільність припинення лікування слід також розглянути, якщо підвищення рівня КК не сягає п'ятикратного перевищення ВМН, але симптоми з боку м'язів мають тяжкий характер та щоденно стають причиною неприємних відчуттів.

Після зникнення симптомів та нормалізації рівня КК можна розглянути можливість відновлення лікування аторвастатином або початку лікування альтернативним статином за умови застосування мінімальної можливої дози

лікарського засобу та ретельного нагляду за станом пацієнта.

Лікування аторвастатином необхідно припинити, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення рівня КК (перевищення ВМН більш ніж у 10 разів) або у випадку встановлення діагнозу рабдоміолізу (або підозри на розвиток рабдоміолізу).

#### *Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами*

Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з деякими лікарськими засобами, що можуть збільшити концентрацію аторвастатину в плазмі крові. Прикладами таких лікарських засобів можуть бути потужні інгібітори СYP3A4 або транспортних білків: циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол та інгібітори протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір. При одночасному застосуванні з гемфіброзілом та іншими похідними фіброевої кислоти, еритроміцином, ніацином та езетимібом також зростає ризик виникнення міопатій. Якщо можливо, слід застосовувати інші лікарські засоби (що не взаємодіють з аторвастатином) замість вищезгаданих.

Якщо необхідно проводити одночасне лікування аторвастатином та вказаними лікарськими засобами, слід ретельно зважити користь та ризики від одночасного лікування. Якщо пацієнти приймають лікарські засоби, що підвищують концентрацію аторвастатину у плазмі крові, рекомендується знижувати дозу аторвастатину до мінімальної. Крім того, у випадку застосування потужних інгібіторів СYP3A4 слід розглянути можливість застосування меншої початкової дози аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану цих пацієнтів.

Не рекомендується одночасно призначати аторвастатин та фузидову кислоту, тому варто розглянути можливість тимчасової відміни аторвастатину на період лікування фузидовою кислотою.

#### *Інтерстиціальна хвороба легенів*

Під час лікування деякими статинами (особливо в ході тривалого лікування) були описані виняткові випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення самопочуття (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі виникнення підозри на інтерстиціальну хворобу легенів слід припинити лікування статинами.

#### *Обмеження застосування*



Лікарський засіб не досліджували за умов, коли основним відхиленням від норми з боку ліпопротеїнів було підвищення рівня хіломікронів (типи I та V за класифікацією Фредріксона).

До складу лікарського засобу входить лактоза. Лівостор не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози. Терапія ліпідомодифікаційними лікарськими засобами повинна бути одним із складових компонентів комплексної терапії для пацієнтів із значно підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань судин через гіперхолестеринемію. Медикаментозна терапія рекомендується як доповнення до дієти, коли результату від дотримання дієти, що обмежує споживання насичених жирів та холестерину, а також від застосування інших немедикаментозних заходів, було недостатньо. Пацієнтам із ішемічною хворобою серця або декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця застосування лікарського засобу Лівостор можна розпочати одночасно з дотриманням дієти.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Лікарський засіб здійснює дуже незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Вагітність*

Лівостор протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які можуть завагітніти. Статини можуть завдати шкоди плоду при їх застосуванні вагітними жінками. Лівостор можна застосовувати жінкам репродуктивного віку лише за умови, що імовірність вагітності таких пацієнток незначна, та вони були проінформовані про потенційні фактори ризику. Якщо жінка завагітніла у період лікування лікарським засобом Лівостор, слід негайно припинити застосування лікарського засобу та повторно проконсультувати пацієнтку стосовно потенційних факторів ризику для плода та відсутності відомої клінічної користі від продовження застосування лікарського засобу у період вагітності.

При нормальному протіканні вагітності рівні сироваткового холестерину та тригліцеридів підвищуються. Застосування гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не матиме корисного ефекту, оскільки холестерин та його похідні необхідні для нормального розвитку плода. Атеросклероз – це хронічний

процес, а отже, перерва у застосуванні гіполіпідемічних лікарських засобів у період вагітності не повинна чинити значного впливу на результати довгострокового лікування первинної гіперхолестеринемії.

Адекватні та добре контрольовані дослідження застосування аторвастатину у період вагітності не проводилися. Наявні окремі повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробної експозиції статинів.

#### *Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає аторвастатин у грудне молоко, однак відомо, що невелика кількість іншого лікарського засобу цього класу проникає у грудне молоко. Оскільки статини потенційно здатні спричинити серйозні небажані реакції у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, жінкам, які потребують лікування лікарським засобом Лівостор, слід припинити годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### **Спосіб застосування та дози**

##### *Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип Іа та Ів за класифікацією Фредріксона)*

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна застосовувати разовою дозою у будь-які години та незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримуючу дози лікарського засобу Лівостор слід підбирати індивідуально, залежно від мети лікування та відповіді на нього. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівостор слід проаналізувати рівні ліпідів впродовж періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу.

##### *Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років)*

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (дози лікарського засобу, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше.

##### *Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія*

Доза лікарського засобу Лівостор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лівостор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні.

#### *Одночасна гіполіпідемічна терапія*

Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібрів слід використовувати з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Дозування для пацієнтів із порушенням функцій нирок*

Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із порушенням функцій нирок не потрібне (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Дозування для пацієнтів, які застосовують циклоспорин, кларитроміцин, ітраконазол або певні інгібітори протеаз.

Слід уникати лікування лікарським засобом Лівостор пацієнтів, які застосовують циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір) або інгібітор протеази вірусу гепатиту С (телапревір). Лівостор слід з обережністю призначати пацієнтам з ВІЛ, які застосовують лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій ефективній дозі. У пацієнтів, які застосовують кларитроміцин, ітраконазол, або у пацієнтів з ВІЛ, які застосовують комбінації саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, терапевтичну дозу лікарського засобу Лівостор слід обмежити дозою 20 мг, а також рекомендується проводити належні клінічні обстеження для забезпечення застосування найменшої ефективної дози лікарського засобу. У пацієнтів, які застосовують інгібітор протеази ВІЛ – нелфінавір, або інгібітор протеази вірусу гепатиту С – боцепревір, лікування лікарським засобом Лівостор слід обмежити дозою до 40 мг, а також рекомендується проведення відповідних клінічних обстежень для забезпечення застосування найменшої ефективної дози лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **Діти**

Не було виявлено значущого впливу лікарського засобу на ріст або статеве дозрівання хлопців або на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Побічні реакції», «Спосіб застосування та дози»). Дівчат-підлітків слід проконсультувати щодо прийнятних методів контрацепції впродовж періоду лікування лікарським засобом Лівостор (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та підрозділ «Застосування в окремих групах пацієнтів»).

Дослідження застосування лікарського засобу у пацієнтів препубертатного віку або пацієнтів віком до 10 років не проводилися.

## **Передозування**

Специфічного лікування передозування лікарським засобом Лівостор немає. У випадку передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та у разі необхідності проводити підтримуючі заходи. Через високий ступінь зв'язування лікарського засобу з білками плазми крові не слід очікувати значного підсилення кліренсу лікарського засобу Лівостор за допомогою гемодіалізу.

## **Побічні реакції**

*З боку нервової системи:* головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* запор; панкреатит, блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шиї, набрякання суглобів, тендинопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля); артралгія.

*З боку метаболізму та харчування:* гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперглікемія.

*З боку печінки та жовчного міхура:* печінкова недостатність; гепатит, холестаза.

*З боку шкіри та сполучної тканини:* шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання

легень (особливо в ході довгострокового лікування).

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції; анафілаксія.

*З боку органів зору:* затуманення зору; порушення зору.

*З боку органів слуху та рівноваги:* шум у вухах.

*З боку сечостатевої системи:* лейкоцитурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія.

*Загальні порушення:* астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, стомлюваність; пірексія.

Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансаміназ у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові.

Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 7 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).