

Склад

діюча речовина: пантопразол;

1 гастрорезистентна таблетка містить 20 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кросповідон (тип А), кросповідон (тип Б) натрію карбонат безводний, сорбіт (Е 420), кальцію стеарат, гіпромелоза, повідон, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), пропіленгліколь, метакрилатного сополімеру дисперсія, натрію лаурилсульфат, полісорбат 80, тальк, макрогол 6000.

Лікарська форма

Таблетки гастрорезистентні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світлого жовто-коричневого кольору, овальні, трохи двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група

Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02.

Фармакодинаміка

Пантопразол є заміщеним бензimidазолом, який блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу парієтальних клітин.

Пантопразол трансформується в активну форму у кислотному середовищі, а саме – у парієтальних клітинах, де інгібує фермент H^+K^+ATP -ази, тобто блокує кінцевий етап продукування соляної кислоти у шлунку. Інгібування є залежним від дози та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

Лікування пантопразолом, як і іншими інгібіторами протонної помпи (ІПП) та інгібіторами

H_2 -рецепторів, знижує кислотність у шлунку і таким чином збільшує секрецію

гастрину пропорційно до зменшення кислотності. Збільшення секреції гастрину є оборотним. Оскільки пантопразол зв'язує фермент дистально по відношенню до клітинного рецептора, він може інгібувати секрецію соляної кислоти незалежно від стимуляції іншими речовинами (ацетилхоліном, гістаміном, гастринном). Ефективність препарату є однакова при пероральному застосуванні або внутрішньовенному введенні.

При застосуванні пантопразолу збільшується рівень гастрину натщесерце. При нетривалому застосуванні вони у більшості випадків не перевищують верхньої межі норми. При довготривалому лікуванні рівні гастрину у більшості випадків зростають вдвічі. Надмірне їхнє збільшення виникає лише у поодиноких випадках. Як наслідок, у невеликій кількості випадків при довготривалому лікуванні спостерігається слабке або помірне збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ECL-клітин) шлунка (аденоматоїдна гіперплазія). Тим не менше, згідно з проведеними на даний момент дослідженнями, утворення клітин-попередників нейроендокринних пухлин шлунка, які було виявлено в експериментах з тваринами, у людей не спостерігалось. Але при довготривалому (більше 1 року) лікуванні не можна виключати впливу пантопразолу на ендокринні параметри щитовидної залози.

На тлі лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, через зниження кислотності шлунка підвищується рівень хромограніну А (CgA). Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Наявні опубліковані дані свідчать про те, що лікування інгібіторами протонної помпи слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA. Це дозволяє рівню CgA повернутися в діапазон нормальних значень, які можуть бути помилково підвищеними після лікування ІПП.

Фармакокінетика

Пантопразол швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається навіть після прийому однієї дози 40 мг. У середньому максимальна концентрація у плазмі крові 2-3 мкг/мл досягається протягом 2,5 години після прийому і залишається постійною також після багаторазового введення. Об'єм розподілу становить приблизно 0,15 л/кг, а кліренс – приблизно 0,1 л/год/кг.

Період напіввиведення становить приблизно 1 годину. У кількох випадках час виведення був продовжений. Завдяки специфічному зв'язуванню пантопразолу з

протонною помпою парієтальних клітин період напіввиведення не співвідноситься з більш продовженою тривалістю дії.

Фармакокінетика не змінюється після одноразового чи багаторазового прийому. При дозах від 10 до 80 мг кінетика пантопразолу у плазмі крові є лінійною як після перорального, так і після внутрішньовенного введення.

Зв'язування пантопразолу з білками плазми крові становить приблизно 98 %. Препарат майже повністю метаболізується у печінці. Головним шляхом виведення є нирки – приблизно 80 % метаболітів пантопразолу; решта виділяється з фекаліями. Основним метаболітом як у плазмі крові, так і в сечі є дисметилпантопразол, який з'єднується з сульфатом. Період напіввиведення основного метаболіту (приблизно 1,5 години) ненабагато довший, ніж пантопразолу.

Біодоступність. Після перорального введення пантопразол всмоктується повністю. Абсолютна біодоступність таблетки становить приблизно 77 %. Вживання їжі не має жодного впливу на значення площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час (AUC), максимальну концентрацію у плазмі крові та біодоступність; відбувається лише зміна на початку дії.

Характеристика особливих груп пацієнтів

Повільні метаболізатори. Близько 3 % європейців мають низьку функціональну активність ферменту CYP2C19; їх називають повільними метаболізаторами. В організмах таких осіб метаболізм пантопразолу, ймовірно, головним чином каталізується ферментом CYP3A4. Після прийому однієї дози 40 мг пантопразолу середня площа, обмежена фармакокінетичною кривою «концентрація у плазмі – час», була приблизно в 6 разів більшою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб, які мають функціонально активний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середня пікова концентрація у плазмі крові зросла приблизно на 60 %. Ці результати не впливають на дозування пантопразолу.

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі), не потрібно зменшення дози. Як і у здорових людей, період напіввиведення пантопразолу є коротким. Діалізуються лише дуже невеликі кількості пантопразолу. Незважаючи на те, що період напіввиведення основного метаболіту дещо зростає (2-3 години), він швидко виводиться і отже, не накопичується.

У пацієнтів із цирозом печінки (класи А та Б згідно з Чайлдом-П'ю) період напіввиведення збільшується до 7-9 годин і відповідно до цього у 5-7 разів збільшується значення AUC та максимальна концентрація пантопразолу у плазмі

крові збільшується на 1,5 порівняно зі здоровими людьми.

Незначне збільшення AUC та максимальна концентрація пантопразолу у плазмі крові у добровольців літнього віку порівняно з молодими також не є клінічно значущими.

Пацієнти літнього віку. Незначне збільшення AUC та C_{\max} у добровольців літнього віку порівняно з відповідними показниками у більш молодих добровольців також не має клінічного значення.

Діти. Після однократного прийому дози 20 або 40 мг пантопразолу перорально AUC та C_{\max} у дітей у віці від 5 до 16 років знаходилися у межах відповідних значень у дорослих. Після однократного внутрішньовенного введення пантопразолу в дозах 0,8 або 1,6 мг/кг дітям від 2 до 16 років не було відзначено значущого зв'язку між кліренсом пантопразолу і віком або масою тіла. AUC та об'єм розподілу відповідали даним, одержаним при дослідженнях на дорослих.

Показання

Дорослі та діти віком від 12 років.

- Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.
- Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту.

Дорослі.

- Профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, яким необхідно застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу.

Протипоказання

Підвищена чутливість до пантопразолу, похідних бензімідазолу або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від рН. Унаслідок повного та довготривалого інгібування секреції соляної кислоти пантопразол може впливати на абсорбцію препаратів, для яких значення рН шлункового соку є важливим фактором їх біодоступності (наприклад, деяких протигрибкових препаратів, таких як кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, або інших препаратів, таких як ерлотиніб).

Інгібітори протеази ВІЛ. Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку, коли сумісного застосування інгібіторів протеази ВІЛ з інгібіторами протонної помпи не можна уникнути, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусного навантаження). Не слід перевищувати добову дозу пантопразолу 20 мг. Може виникнути необхідність коригування дози інгібіторів протеази ВІЛ.

Кумаринові антикоагулянти (фенпрокумон і варфарин).

Сумісне застосування пантопразолу з варфарином або фенпрокумоном не впливало на фармакокінетику варфарину, фенпрокумону або МНІ (міжнародний нормалізований індекс). Однак повідомляли про підвищення МНІ та подовження протромбінового часу у пацієнтів, які сумісно застосовували ІПП та варфарин або фенпрокумон. Підвищення МНІ та подовження протромбінового часу можуть призвести до розвитку патологічної кровотечі та навіть летального наслідку. У разі такого сумісного застосування необхідно проводити моніторинг МНІ та протромбінового часу.

Метотрексат. Повідомлялося, що одночасне застосування високих доз метотрексату (наприклад, 300 мг) та інгібіторів протонної помпи збільшує рівні метотрексату в крові у деяких пацієнтів. Пацієнтам, які застосовують високі дози метотрексату, наприклад, хворим на рак або псоріаз, рекомендується тимчасово припинити лікування пантопразолом.

Дослідження інших взаємодій

Пантопразол значною мірою метаболізується у печінці через систему ферментів цитохрому Р450. Основний шлях метаболізму – деметилювання за допомогою СYP2С19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом СYP3А4.

Дослідження з лікарськими засобами, які також метаболізуються за допомогою цих шляхів, такими як карбамазепін, діазепам, глібенкламід, ніфедипін, фенпрокумон і оральними контрацептивами, що містять левоноргестрел та етинілестрадіол, не виявили клінічно значущих взаємодій.

Не можна виключати взаємодію пантопразолу з іншими препаратами, які метаболізуються через цю ж ферментну систему.

Результати досліджень щодо можливих взаємодій вказують, що пантопризол не впливає на метаболізм активних речовин, які метаболізуються за допомогою CYP1A2 (таких як кофеїн і теофілін), CYP2C9 (наприклад піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (наприклад метопролол), CYP2E1 (наприклад етанол) або не впливає на р-глікопротеїн, який забезпечує всмоктування дигоксину.

Не виявлено взаємодій з одночасно призначеними антацидами.

Проведені спеціальні дослідження взаємодії пантопризолу з певними антибіотиками (кларитроміцин, метронідазол, амоксицилін) при одночасному застосуванні препаратів. Клінічно значущих взаємодій між цими препаратами не виявлено.

Лікарські засоби, що інгібують або індують CYP2C19. Інгібітори CYP2C19, такі як флувоксамін, можуть збільшувати системний вплив пантопризолу. Слід розглянути необхідність зниження дози препарату для пацієнтів, які отримують довготривалу терапію пантопризолом у високих дозах, та для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Індуктори ферментів, що впливають на CYP2C19 та CYP3A4, такі як рифампіцин та звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), можуть знижувати плазмові концентрації ІПП, які метаболізуються через ці ферментні системи.

Особливості застосування

Пацієнти з порушенням функції печінки

При тяжких порушеннях функції печінки під час лікування препаратом, особливо під час довготривалого застосування, необхідний регулярний контроль за рівнем печінкових ферментів. У випадку збільшення рівня печінкових ферментів лікування необхідно припинити.

Сумісне застосування з НПЗЗ.

Застосування препарату Нольпаза[®], таблетки гастрорезистентні по 20 мг, для профілактики виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених прийомом НПЗЗ довгий час, слід обмежити у пацієнтів, які схильні до частих загострень виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Оцінка рівня ризику проводиться з урахуванням індивідуальних факторів ризику, включаючи вік (> 65 років), анамнез розвитку виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, а також шлунково-кишкових кровотеч.

Інгібітори протеази ВІЛ. Не рекомендується сумісне застосування пантопразолу з інгібіторами протеази ВІЛ (такими як атазанавір), абсорбція яких залежить від внутрішньошлункового рН, через суттєве зниження їх біодоступності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на адсорбцію вітаміну В₁₂

Пантопразол може зменшувати всмоктування вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) у зв'язку з виникненням гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі зниженої маси тіла у пацієнтів або наявності факторів ризику щодо зниження засвоєння вітаміну В₁₂ (ціанокобаламіну) особливо при довготривалому лікуванні або наявності відповідних клінічних симптомів.

Довготривале лікування

При тривалості лікування понад 1 рік пацієнт повинен перебувати під постійним наглядом.

Злоякісні новоутворення шлунка. Симптоматична відповідь на застосування пантопразолу може маскувати симптоми злоякісних новоутворень шлунка та відтермінувати їх діагностику. При наявності тривожних симптомів (наприклад, у разі суттєвої втрати маси тіла, періодичного блювання, дисфагії, блювання з кров'ю, анемії, мелени), а також при підозрі або наявності виразки шлунка потрібно виключити наявність злоякісного процесу.

Якщо симптоми зберігаються при адекватному лікуванні, необхідно провести додаткове обстеження.

Гіпомагніємія. Спостерігалися випадки тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, які отримували ІПП, такі як пантопразол, протягом не менше трьох місяців, та в більшості випадків протягом року. Можуть виникнути та спочатку непомітно розвиватися наступні серйозні клінічні прояви гіпомагніємії: втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія. У разі гіпомагніємії у більшості випадків стан пацієнтів покращувався після замісної коригуючої терапії препаратами магнію та припинення прийому ІПП.

Пацієнтам, які потребують довготривалої терапії, або пацієнтам, які приймають ІПП одночасно з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики), потрібно визначати рівень магнію перед початком лікування ІПП та періодично під час лікування.

Переломи кісток. Довготривале лікування (більше 1 року) високими дозами інгібіторів протонної помпи може помірно збільшити ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у людей літнього віку або при наявності інших

факторів ризику. Спостережні дослідження вказують на те, що застосування інгібіторів протонної помпи може збільшити загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі з них можуть бути зумовлені іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та споживати достатню кількість вітаміну D і кальцію.

Шлунково-кишкові інфекції, спричинені бактеріями

Лікування препаратом може незначною мірою підвищити ризик виникнення шлунково-кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями як *Salmonella* та *Campylobacter* або *C. Difficile*.

Підгострий шкірний червоний вовчак. Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують із дуже рідкими випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчак. Якщо виникає ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату Нольпаза®. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчак у пацієнтів під час попередньої терапії інгібіторами протонної помпи може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Підвищений рівень хромограніну А (СgА) може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування препаратом Нольпаза® слід тимчасово припинити принаймні за 5 днів до проведення оцінки рівня СgА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні СgА та гастрину не повернулися в діапазон норми після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування інгібіторами протонної помпи.

Інформація щодо допоміжних речовин

Препарат Нольпаза® містить сорбіт. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості фруктози не слід застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Пантопразол не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Необхідно брати до уваги

можливий розвиток побічних реакцій, таких як запаморочення та розлади зору (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Наявні дані щодо застосування препарату Нольпаза® вагітним жінкам вказують на відсутність ембріональної або фето/неонатальної токсичності препарату. У тварин спостерігалася репродуктивна токсичність. Як запобіжний захід, слід уникати застосування препарату Нольпаза® вагітним жінкам.

Годування груддю. Дослідження на тваринах показали екскрецію пантопразолу у грудне молоко. Недостатньо даних щодо екскреції пантопразолу у грудне молоко людини, проте про таку екскрецію повідомляли. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування препаратом Нольпаза® потрібно приймати з урахуванням користі від годування груддю для дитини і користі від лікування препаратом Нольпаза® для жінки.

Фертильність. Пантопразол не порушував фертильність у дослідженнях на тваринах.

Спосіб застосування та дози

Нольпаза®, таблетки гастрорезистентні по 20 мг, слід приймати за 1 годину до їди цілими, не розжовувати та не подрібнювати, запивати водою.

Рекомендоване дозування.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Рекомендована доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Нольпаза® на добу. Зазвичай симптоми печії минають протягом 2-4 тижнів. Якщо цього терміну недостатньо, лікування продовжують протягом наступних 4-х тижнів. Після зникнення симптоматики її рецидиви можна контролювати, застосовуючи 20 мг препарату залежно від необхідності.

Тривале лікування та профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту.

Для довготривалого лікування підтримуюча доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Нольпаза[®] на добу, при загостренні захворювання можливе збільшення дози до 40 мг на добу. У такому випадку рекомендується прийом таблеток Нольпаза[®] 40 мг. Після усунення рецидиву дозу знову можна зменшити до 20 мг препарату на добу.

Дорослі.

Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні приймати НПЗЗ тривалий час.

Рекомендована доза становить 20 мг (1 таблетка) препарату Нольпаза[®] на добу.

Порушення функцій печінки. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки не слід перевищувати дозу 20 мг (1 таблетка) на добу.

Порушення функцій нирок. Пацієнти з порушеннями функцій нирок не потребують коригування дози.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 12 років.

Передозування

Симптоми передозування невідомі.

Дози до 240 мг при внутрішньовенному введенні протягом 2 хвилин добре переносилися. Оскільки пантопразол екстенсивно зв'язується з білками крові, він не відноситься до препаратів, що можна легко вивести за допомогою діалізу.

У разі передозування з появою клінічних ознак інтоксикації застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію. Рекомендацій щодо специфічної терапії немає.

Побічні реакції

Виникнення побічних реакцій спостерігалось у близько 5 % пацієнтів. Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль (близько 1 %).

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:
дуже часто
($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко: агранулоцитоз.

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія.

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок).

Метаболізм та розлади обміну речовин.

Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерол), зміни маси тіла.

Невідомо: гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія¹, гіпокаліємія.

Психічні розлади.

Нечасто: розлади сну.

Рідко: депресія (у тому числі загострення).

Дуже рідко: дезорієнтація (у тому числі загострення).

Невідомо: галюцинація, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі схильністю до даних розладів, а також загострення цих симптомів у випадку їх передіснування).

З боку нервової системи.

Нечасто: головний біль, запаморочення.

Рідко: розлади смаку.

Невідомо: парестезія.

З боку органів зору.

Рідко: порушення зору/затуманення зору.

З боку травного тракту.

Часто: поліпи з фундальних залоз (доброякісні).

Нечасто: діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт.

З боку гепатобіліарної системи.

Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, γ -ГТ).

Рідко: підвищення рівня білірубіну.

Невідомо: ураження гепатоцитів, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: шкірні висипання, екзантема, свербіж.

Рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

Невідомо: синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформна еритема, фоточутливість, підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Нечасто: переломи стегна, зап'ястя, хребта (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: артралгія, міалгія.

Невідомо: спазм м'язів².

З боку нирок та сечовидільної системи.

Невідомо: інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко: гінекомастія.

Загальні розлади.

Нечасто: астенія, втома, нездужання.

Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набряки.

¹Гіпокальціємія одночасно з гіпомагніємією.

²Спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Джерело інструкції

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