

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
для лікарського засобу
ЕСОМ
ліофілізат для розчину для ін'єкцій та інфузій, по 40 мг
(Esomeprazole)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

Це захворювання також називається «ГЕРХ», що є скороченням від гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. При рефлюксній хворобі, у деяких людей, зворотне закидання вмісту шлунку у стравохід (стравохід), горло і, можливо, до ротової порожнини призводить до неприємних рефлюксних симптомів (наприклад, печії). У деякого з цих осіб таке зворотне закидання призводить до запалення в нижній частині стравоходу, яке називається «рефлюкс-езофагіт».

Щорічно приблизно у 0,5% дорослих та 0,1-1% дітей діагностують ГЕРХ. Загалом, повідомляється, що близько 10-20% дорослих та 1-8% дітей хворіють на ГЕРХ. Приблизно у 40% людей з ГЕРХ діагностують рефлюкс-езофагіт.

Симптоми рефлюксу (наприклад, печія та кисла відрижка)

Печія та кисла відрижка є характерними симптомами рефлюксної хвороби, хоча ці симптоми можуть бути пов'язані з іншими захворюваннями. Найбільш характерними симптомами рефлюксу є «відчуття печіння за грудиною (печія)» та «вміст шлунку, що рухається вгору до горла та у ротову порожнину (відрижка)». У більшості випадків такі симптоми з'являються час від часу, але у хворих з рефлюксною хворобою вони викликають занепокоєння та важко піддаються лікуванню. Щорічно «печію» діагностується приблизно у 0,1% дорослих. В цілому близько у 10-20% дорослих печія спостерігається принаймні один раз на тиждень. Поширеність печії зростає з віком. У жінок печія розвивається частіше, ніж у чоловіків, як і людей з ожирінням та вагітних жінок.

Виразкова хвороба

Пептична виразка шлунку (виразка шлунку) або дванадцятипалої кишки (виразка дванадцятипалої кишки), також відома як виразкова хвороба, є поширеним станом. Найпоширенішою причиною є інфікування *Helicobacter pylori*. Такі препарати, як НПЗЗ, можуть викликати або погіршувати стан пептичних виразок.

Helicobacter pylori пов'язана з виразкою дванадцятипалої кишки

Helicobacter pylori (*H. pylori*) - це бактерія, яка може жити у шлунку. Інфекція *H. pylori* є однією з найважливіших причин виразкової хвороби. Виразкова хвороба може проникати глибоко в стінки шлунка або дванадцятипалої кишки, а потім викликати пошкодження кровоносних судин, що призводить до шлункових чи кишкових кровотеч. Іншим можливим ускладненням виразкової хвороби є перфорація (прокол) шлунку або дванадцятипалої кишки, що спричиняє витік вмісту шлунку або кишковика в область живота.

Щороку приблизно у 0,04-0,06% дорослих діагностують неускладнені виразки дванадцятипалої кишки. В цілому близько 2-4% дорослих мають виразку дванадцятипалої кишки. Близько 60% людей з виразками дванадцятипалої кишки інфіковані *H. pylori*.

Пептичні виразки, пов'язані із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів

НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби), як правило, призначають для тривалого лікування болю та запалення при артриті. АСК (аспірин), який також є НПЗЗ, як правило, призначають захисту серця. Використання НПЗЗ, в тому числі АСК, підвищує ризик виникнення виразкової хвороби. За наявності інфекції *H. pylori* ризик збільшується.

Щороку приблизно у 0,08-0,1% дорослих діагностують пептичні виразки. В цілому близько 4-6% дорослих мають пептичні виразки. Виразкова хвороба потенційно пов'язана з використанням НПЗЗ (в тому числі АСК) приблизно в 40-50% випадків.

Кровотеча при виразковій хворобі та повторна кровотеча

Кровотеча при виразковій хворобі є станом, що вимагає невідкладної медичної допомоги. Первинне лікування полягає в тому, щоб зупинити кровотечу за допомогою ендоскопічної терапії (ендоскоп - маленька трубка з крихітним відеооб'єктивом на кінці). Подальша кровотеча - це ризик розвитку кровотечі після первинного лікування виразкової виразки. Щороку приблизно у 0,02-0,05% дорослих діагностують кровотечі, пов'язані з пептичною виразкою. Рецидив кровотечі внаслідок пептичної виразки спостерігається у третини дорослих після первинної кровотечі, пов'язаної з пептичною виразкою^[1].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Езомепразол належить до класу лікарських засобів, які називаються інгібіторами протонної помпи (ІПП). Він діє, зменшуючи кількість кислоти, що виробляється у шлунку. ІПП, наприклад, езомепразол, омепразол, лансопразол, пантопразол і рабепразол, відіграють важливу роль при лікуванні захворювань, пов'язаних з надлишковим виробленням кислоти, і в даний час вважаються терапією вибору при таких захворюваннях. Альтернативними класами лікарських засобів для лікування ГЕРХ/симптомів печії є блокатори гістамінових рецепторів, наприклад, ранітидин та циметидин, а також антациди. Омепразол був першим ІПП, який було схвалено більше 20 років тому. Езомепразол вперше був зареєстрований у 2000 році, і з того часу було набуто великий досвід роботи з цим лікарським засобом.

Езомепразол застосовують для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стан, при якому зворотне закидання кислоти з шлунку викликає печію і можливі травми стравоходу (трубка між горлом та шлунком). Езомепразол застосовують для лікування симптомів ГЕРХ, що дозволяє загоїти ураження стравоходу та запобігти подальшому його пошкодженню. Його також використовують для лікування рідкісних станів, коли шлунок виробляє занадто багато кислоти, наприклад синдром Золлінгера-Еллісона.

Езомепразол також призначають спільно з відповідними антибіотиками для ерадикації *H. pylori* (бактерії, які відіграють важливу роль у розвитку виразки дванадцятипалої кишки), лікування виразкової хвороби та запобігання рецидиву виразкової хвороби. Доведено, що езомепразол знижує ризик розвитку виразки шлунку у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ, протизапальні засоби, такі як ібупрофен); таким чином, езомепразол призначають для запобігання подібним побічним ефектам з боку шлунку у пацієнтів, які потребують лікування за допомогою НПЗЗ.

Езомепразол також використовують для запобігання рецидиву кровотечі у пацієнтів із кровотечею внаслідок виразки, які отримували первинне лікування для зупинки кровотечі за допомогою ендоскопії (трубку вводять через рот/стравохід до шлунку).

Езомепразол випускається у формі таблеток або капсул, стійких до дії соляної кислоти шлунку, для прийому всередину, а також в пакетах з гранулами, стійкими до дії соляної кислоти шлунку (саше), які необхідно змішувати з водою та приймати перорально або через зонд для штучного годування.

Езомепразол також випускається у формі, придатній для ін'єкції в кровоносні судини, зазвичай в ситуаціях, коли пероральний прийом езомепразолу вважається недоцільним або неможливим. Щоб запобігти рецидиву кровотечі внаслідок виразки шлунку після проведення терапевтичної ендоскопії, інфузію (крапельне введення) езомепразолу слід вводити у стаціонарі протягом 3 днів (72 години), до початку перорально введення езомепразолу^[1].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Недостатньо даних щодо використання езомепразолу у вагітних жінок. Невідомо чи виділяється езомепразол в грудне молоко.

Відсутні дослідження езомепразолу у пацієнтів з нирковою недостатністю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Таблиця 46: ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Відсутність білих кров'яних клітин (Агранулоцитоз)	Агранулоцитоз під час лікування езомепразолом може виникати у 1/10000 людей. Це трапляється, коли кістковий мозок не виробляє достатньої кількості білих кров'яних клітин, які називаються гранулоцитами; кістковий мозок - це м'яка речовина всередині кісток, що утворює клітини крові. Люди з меншою кількістю білих кров'яних тілець мають підвищений ризик розвитку різних інфекцій.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів інфекції та проведення аналізів крові перед початком лікування та під час терапії
Алергічні реакції (реакції підвищеної чутливості)	Алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок/ реакцію та бронхоспазм (скорочення м'язів, які оточують дихальні шляхи, що можуть спричинити утруднення дихання) під час лікування езомепразолом можуть виникати у 1/1000 людей. Це може призвести до таких симптомів, як: раптове свистяче дихання, або раптова поява свистячого або утрудненого дихання, набряк губ, язика та горла або тіла, висипання, непритомність або труднощі при ковтанні, в залежності від того, наскільки серйозна реакція.	Пацієнти не повинні приймати езомепразол, якщо вони мають алергію на езомепразол або будь-який інший компонент цього препарату. Пацієнти, які приймають езомепразол, повинні негайно припинити лікування та повідомити лікаря або звернутися до найближчого відділення невідкладної допомоги, якщо у них розвивається будь-які серйозні алергічні побічні ефекти.
Низький рівень магнію в крові (Гіпомагніємія)	Низький рівень магнію може призвести до слабкості, нудоти (блювота), судом, тремтіння та зміни серцевого ритму (аритмії). Деякі пацієнти з низьким рівнем магнію можуть також мати низький вміст калію або кальцію в крові.	Лікарю пацієнта може знадобитися виміряти рівень цієї речовини в крові, якщо у пацієнта виникає будь-який із симптомів гіпомагніємії.
Депресія (Депресія)	Депресія під час лікування езомепразолом може виникати у 1/1000 людей. Депресія впливає на людей по-різному і може викликати різноманітні симптоми. Вони варіюються від почуття суму та безнадійності, до втрати інтересу до речей, які використовувалися для задоволення, а також плаксивість. Люди з депресією також можуть мати симптоми стривоженості. Депресія може викликати інші симптоми, такі як відчуття постійної втоми, порушення сну, відсутність апетиту чи сексуального потягу, та скарги на різні	Так, пам'ятати про ранні симптоми депресії. Перш ніж розпочати прийом езомепразолу, пацієнт повинен звернутися до лікаря або фармацевта.

	болі. Тяжкість симптомів може бути різною. Найлегші симптоми включають постійно поганий настрій, тоді як найтяжчі симптоми депресії можуть включати суїцидальні думки та втрату сенсу життя.	
Інфекції печінки незалежно від наявності пожовтіння шкіри та очей, порушення функції печінки та порушення з боку мозку, спричинені печінковою недостатністю (Печінкові реакції)	Гепатит, іноді з жовтяницею, під час лікування езомепразолом може виникати у 1/1000 людей. Більш тяжкі проблеми з печінкою, в тому числі порушення функції печінки та порушення з боку мозку, спричинені печінковою недостатністю, під час лікування езомепразолом може виникати у 1/10000 людей. Гепатит - це термін, який використовується для опису запалення (набряку) печінки. Він може розвиватися в результаті вірусної інфекції або через вплив шкідливих речовин на печінку, наприклад, алкоголь або наркотики. Початкові симптоми гепатиту можуть бути подібними до захворювань грипу, і можуть включати болі в м'язах та суглобах, високу температуру до (підвищення температури) 38°C або вище, нездужання чи хворобливість, головний біль, а іноді і пожовтіння очей та шкіри (жовтяниця). Печінкова недостатність виникає, коли більша частина печінки пошкоджується та не відновлюється, і печінка втрачає свою функцію. Це може бути серйозним станом, що вимагає термінової медичної допомоги. Однією з найважливіших функцій печінки є виведення небажаних речовин (токсинів) з крові. Якщо печінка пошкоджена і не працює, рівень токсинів у крові збільшується, можуть виникати симптоми порушень з боку головного мозку, такі як збудження, сплутаність свідомості, дезорієнтація, ригідність м'язів, тремтіння м'язів, ускладнення мови та, у дуже серйозних випадках, кома.	Так, контролювати функцію печінки та уникати призначення препарату пацієнтам з печінковою недостатністю. У листку-вкладиші з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендовано повідомити лікаря, якщо помічають жовтяницю, або знають про наявність серйозного захворювання печінки.
Тяжкі шкірні реакції (тяжкі шкірні побічні реакції)	Мультиформна еритема(запальне захворювання шкіри з характерними ураженнями шкіри) та синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз під час лікування езомепразолом можуть виникати у 1/10000 людей. Мультиформна еритема - це тип менш	Так, шляхом спостереження за ранніми ознаками «уражень органів-мішеней» та іншими симптомами таких шкірних реакцій. Необхідно проконсультуватися з

	тяжкої шкірної реакції, яка може проявлятися рожево-червоними плямами, що сверблять, з ураженнями органів мішеней у вигляді рожево-червоним кільця навколо білого центру. В разі усунення причини, реакція часто зникає протягом 7-10 днів. Синдром Стівенса-Джонсона (SJS) зазвичай починається з лихоманки, болю у горлі та втоми. Виразки та інші ураження починають з'являтися на слизових оболонках ротової порожнини та губ, а також в області статевих органів та анального отвору. Виразки що знаходяться в ротовій порожнині, зазвичай є надзвичайно болючими та впливають на здатність пацієнта їсти або пити. Також може розвиватися кон'юнктивіт (почервоніння та болючість). Висипання навколо ураження на відстані близько дюйма (2-3 см) може поширюватися по обличчю, тулубі, рукам та ногам, а також підшвам ніг. Потім реакція може перетворитися на більш важку форму з почервонінням шкіри та утворенням пухирців або лущенням шкіри. Також можуть спостерігатися серйозні пухирі та кровотечі на губах, в очах, в ротовій порожнині, в носі та на статевих органах. Токсичний епідермальний некроліз вважається більш тяжкою формою синдрому Стівенса-Джонсона.	лікарем або медсестрою перед введенням пацієнтові езомепразол натрію для ін'єкцій, якщо у пацієнта будь-коли спостерігалися шкірні реакції. після терапії препаратами, схожими до Езомепразолу.
Запалення нирок (Інтерстиціальний нефрит)	Інтерстиціальний нефрит під час лікування езомепразолом може виникати у 1/10000 людей. Інтерстиціальний нефрит - це захворювання нирок, при якому простір між канальцями нирки набрякає (розвивається запалення). Це може спричинити проблеми в роботі нирок. Інтерстиціальний нефрит може викликати легкі або серйозні проблеми з нирками, в тому числі гостру (раптову) ниркову недостатність. Симптоми цього стану можуть включати кров у сечі, підвищення температури тіла, збільшення або зменшення обсягу сечі, зміни психічного стану (наприклад, сонливість, сплутаність свідомості та кома), нудота (нудота), блювота (нудота), висипання, набряк окремих ділянок тіла (наприклад, щиколотки) та	Так, пам'ятати про ранні ознаки та симптоми. Уникати застосування у пацієнтів з захворюваннями нирок.

	збільшення ваги.	
Перелом кісток (Перелом шийки стегна, зап'ястка та хребта)	Прийом інгібітору протонного насоса, такого як езомепразол, особливо протягом більш ніж одного року, може трохи збільшити ризик перелому шийки стегна, зап'ястка та хребта.	Повідомте лікарю, якщо ви хворієте на остеопороз (хвороба крихких кісток) або якщо ви приймаєте кортикостероїди (вони можуть збільшити ризик розвитку остеопорозу).
Інфекції в шлунку та кишковику (Шлунково-кишкові інфекції)	Терапія езомепразолом зменшує кількість кислоти в шлунку, що може призвести до збільшення кількості бактерій у шлунку та кишковику. Це може стати причиною таких симптомів, як діарея.	Необхідно зв'язатися з лікарем при появі симптомів інфекції травного тракту.
Препарати, що використовуються для розрідження крові (Взаємодія з варфарином або іншими похідними кумарину).	Езомепразол може впливати на ефективність інших лікарських засобів, таких як варфарин та фенпрокумон, які впливають на згущення або розрідження крові.	Лікарю, можливо, доведеться стежити за станом пацієнтом на початку або під час припинення прийому езомепразолу. В листку-вкладиші з інформацією для пацієнта рекомендовано повідомляти лікарю або фармацевту, якщо пацієнт приймає лікарські засоби, які розріджують кров.
Лікарські засоби, що використовуються для лікування епілепсії (Взаємодія з фенітоїном)	Езомепразол може дещо збільшити концентрацію фенітоїну в крові. Це може призвести до розвитку побічних реакцій до фенітоїну, наприклад, запаморочення, порушення м'язової координації або руху очей, тремтіння, підвищений рівень печінкових ферментів в крові, та проблеми зору.	Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну в плазмі крові на початку або під час припинення терапії езомепразолом. У листку-вкладиші з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендовано повідомляти свого лікаря або фармацевта, якщо вони приймають фенітоїн.
Лікарські засоби, що використовуються для лікування ВІЛ (Взаємодія з атазанавіром)	Повідомляється, що омепразол (інший ПП) знижує концентрацію в крові лікарських засобів, що використовуються для лікування ВІЛ-інфекції, наприклад, атазанавіру. Тому, ймовірно, що езомепразол може мати аналогічний ефект. Зниження концентрації атазанавіру в крові може призвести до зниження терапевтичного ефекту у пацієнтів з ВІЛ.	У листку-вкладиші з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендовано повідомляти своєму лікарю або фармацевту, якщо вони приймають лікарські засоби для лікування ВІЛ, наприклад, атазанавір.
Лікарські засоби, що використовуються для лікування ВІЛ (Взаємодія з	Езомепразол не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром.	Пацієнтам не слід вводити езомепразол натрію для ін'єкцій, якщо вони приймають лікарські засоби, що містять

нелфінавіром)		нелфінавір.
Лікарські засоби, що використовуються для лікування захворювань серця (Взаємодія з дигоксином)	Езомепразол може збільшувати концентрацію дигоксину в крові. Збільшення рівня дигоксину може призвести до побічних ефектів, пов'язаних з дигоксином, таких як нудота, блювота та порушення серцевого ритму.	Пацієнти повинні повідомляти свого лікаря або фармацевта, якщо вони приймають дигоксин.
Лікарські засоби для хіміотерапії, що використовуються для лікування онкологічних захворювань та ревматичних захворювань (Взаємодія з метотрексатом).	Езомепразол може збільшувати концентрацію метотрексату в крові, особливо при застосуванні метотрексату у високих дозах. Збільшення концентрації метотрексату може призвести до побічних ефектів, зумовлених метотрексатом, наприклад, ниркова недостатність, зниження кількості клітин крові, зниження функції печінки, тяжкі шкірні реакції та захворювання легенів.	Пацієнти повинні повідомляти свого лікаря або фармацевта, якщо вони приймають метотрексат.
Лікарські засоби, що використовуються у пацієнтів після трансплантації органів (Взаємодія з такролімусом)	Повідомлялося, що одночасне застосування езомепразолу збільшує рівень такролімусу в сироватці крові. Слід здійснювати посилений контроль концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну), і при необхідності, коригувати дозу такролімусу.	У листку-вкладиші з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендовано повідомляти своєму лікарю або фармацевту, якщо вони приймають лікарські засоби для лікування після трансплантації органів. Пацієнти повинні повідомляти свого лікаря або фармацевта, якщо вони приймають такролімус.
Лікарські засоби, що використовуються для профілактики тромбів (Взаємодія з клопідогрелем)	Езомепразол (та інші інгібітори протонної помпи, наприклад, лансопразол та омепразол) можуть знижувати концентрацію активної речовини клопідогрелю в крові. Це може призвести до зниження профілактики тромбів. Однак наслідки для пацієнтів є невизначеними.	У листку-вкладиші з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендовано повідомляти своєму лікарю або фармацевту, якщо вони приймають клопідогрель для попередження утворення тромбів. Пацієнти повинні повідомляти свого лікаря або фармацевта, якщо вони приймають клопідогрель.

Таблиця 47: ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Скорочення м'язів тіла, що призводить до неконтрольованого тремтіння тіла (конвульсія/судоми)	Симптоми конвульсії/судоми можуть бути різними. Часто це пов'язано з раптовим і мимовільним скороченням групи м'язів та втратою свідомості. Однак ці симптоми також можуть бути простим, а саме тимчасове оніміння частини тіла, короткочасна або тривала втрата пам'яті, зміна зору, відчуття неприємного запаху, дивні відчуття в животі або відчуття страху та сплутаність свідомості. У деяких

	пацієнтів, які приймали езомепразол, описані випадки конвульсій/ судом.
Інфекція легенів (Пневмонія)	Пневмонія - це запальне захворювання легенів, яке, зазвичай, виникає внаслідок інфікування вірусами та бактеріями. Типові симптоми включають кашель, біль у грудях, лихоманку та утруднене дихання. Лікування залежить від основної причини; якщо пневмонія спричинена бактеріями, для лікування призначають антибактеріальні засоби. Пневмонія може бути тяжким захворюванням у дітей, людей похилого віку та людей з іншими захворюваннями, наприклад, захворювання серця, дихальних шляхів, печінки та нирок. Якщо пневмонія є тяжкою, хвору людину, як правило, госпіталізують. У деяких медичних статтях повідомлялося про можливий підвищений ризик розвитку пневмонії у пацієнтів, які приймають лікарські засоби для лікування надмірного вироблення кислоти в шлунку.

Таблиця 48: ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у вагітних жінок та жінок, що годують груддю	Відсутні відповідні дані щодо використання езомепразолу у вагітних жінок. Невідомо, чи виділяється езомепразол в грудне молоко. Досліджень у жінок, що годують груддю, не проводилися.
Використання у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю)	Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Проте, немає підстав вважати, що езомепразол може завдати шкоди у цій групі пацієнтів. Рекомендації щодо дозування аналогічні тим, що застосовуються для пацієнтів з нормальною функцією нирок.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Езомепразол має Коротку характеристику лікарського засобу (SmPC) та Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу в якій для лікарів, фармацевтів та інших медичних працівників представлено детальний опис способу використання лікарського засобу, ризики та заходи з їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як стандартні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані види діяльності у післяреєстраційному періоді)

Післяреєстраційні дослідження безпеки або ефективності застосування езомепразолу наразі не проводяться і їх проведення не планується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія ПУР	Дата ПУР	Проблема безпеки	Коментарі
1.2.	12.09.2018	Ідентифіковані ризики: •Агранулоцитоз •Реакції підвищеної чутливості •Гіпомагніємія •Депресія	-

		• Реакції з боку печінки • Тяжкі небажані шкірні реакції • Інтерстиціальний нефрит • Перелом стегна, зап'ястка або хребта • Інфекції шлунково-кишкового тракту • Лікарська взаємодія з варфарином та іншими похідними кумарину • Взаємодія з фенітоїном • Взаємодія з атазанавіром • Взаємодія з нелфінавіром • Взаємодія з дигоксином • Взаємодія з метотрексатом • Взаємодія з такролімусом • Взаємодія з клопідогрелем Потенційні ризики: • Судоми / конвульсії • Пневмонія Відсутність інформації: • Застосування в терапії жінок в період вагітності та лактації • Застосування в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю	
--	--	---	--

Література використана в розділі VI.2

VI.2 Elements for a Public Summary. Excerpt from esomeprazole EU Risk Management Plan, version 12, 8 March 2016