

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSADAJĄCE POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien, Austria	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Belgia	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Xalatan	0,005%	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Bułgaria	Pfizer Enterprises SARL, Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, G. D. of Luxembourg	Xalatan	50 mikrogramów / ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Republika Czeska	Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Prague 5, Czech Republic	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Dania	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Xalatan	50 mikrogramów / ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Estonia	Pfizer Enterprises SARL 51, Avenue J.F. Kennedy Rond-Point du Kirchberg L-1855 Luxembourg	Xalatan	50 mikrogramów / ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość
Finlandia	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Xalatan	50 mikrogramów /ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Francja	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Niemcy	Pharmacia GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Niemcy	Pharmacia GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Latanoprost Pharmacia & Upjohn	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Grecja	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Xalatan	50 mcg/ ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Węgry	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép., Hungary	Xalatan	0.05 mg/ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Islandia	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Xalatan	50 mikrogramów / ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Irlandia	Pharmacia Ireland	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu,	Podanie	2.5 ml

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość
	Limited 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland			roztwór	miejscowe	
Włochy	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina - Italy	Xalatan	0,005	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Łotwa	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Litwa	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Luksemburg	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Xalatan	0,005%	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość
Holandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Xalatan	50 mikrogramów /ml	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Norwegia	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Polska	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0,005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2,5 ml
Portugalia	Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park, Edificio 10, 2740- 271 Porto Salvo, Portugal	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Rumunia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Słowacja	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Słowenia	Pfizer Luxembourg	Xalatan 50	0.005% w/v	Krople do oczu,	Podanie	2.5 ml

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość
	SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luxembourg	mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina		roztwór	miejscowe	
Hiszpania	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie do oka	2.5 ml
Szwecja	Pfizer AB Vetenskapsvagen 10, SE 191 90 Sollentuna Sweden	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml
Wielka Brytania	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Xalatan	0.005% w/v	Krople do oczu, roztwór	Podanie miejscowe	2.5 ml

ANEKS II

UAKTUALNIENIA ZAWARTE W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

UAKTUALNIENIA ZAWARTE W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO XALATAN

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Wskazaniem do zastosowania produktu u dzieci i młodzieży jest zwiększone ciśnienie śródgałkowe oraz jaskra wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży:

Można stosować ten sam schemat dawkowania co u osób dorosłych.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Xalatan u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) życia są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Populacja dzieci i młodzieży:

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) życia są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących stosowania produktu u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat z jaskrą pierwotną wrodzoną (ang. *Primary Congenital Glaucoma*), leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomia, goniotomia) pozostaje leczeniem pierwszoplanowym.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Populacja dzieci i młodzieży:

Badania dotyczące interakcji były prowadzone wyłącznie u dorosłych.

4.8 Działania niepożądane

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Dzieci i młodzież:

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych u 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży leczonych latanoprostem, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania leku przez krótki okres w różnych populacjach dzieci i młodzieży, także były zbliżone (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane występujące częściej w populacji dzieci i młodzieży w porównaniu z populacją osób dorosłych to: zapalenie nosogardzieli oraz gorączka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Populacja dzieci i młodzieży

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślełą próbą, porównującego latanoprost z tymololem, w grupie 107 pacjentów z nadciśnieniem śródgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego. W przypadku noworodków wymagano, aby były one urodzone co najmniej po 36 tygodniu ciąży.

Pacjenci otrzymywali latanoprost 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3 roku życia) dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprestem i tymololem było zbliżone. Średnie obniżenie ciśnienia śródgałkowego w 12 tygodniu leczenia było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem i tymololem; dotyczyło to wszystkich badanych grup wiekowych (od 0 do <3 lat, od 3 do <12 lat oraz od 12 do 18 lat). Dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do <3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem. U 4 dzieci, reprezentujących grupę wiekową od 0 do <1 roku życia nie wykazano istotnej skuteczności. Brak danych na temat stosowania u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży).

Obniżenie ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem i tymololem. W pozostałych podgrupach pacjentów (np. z młodzieńczą jaskrą otwartego kąta przesączania, jaskrą w bezsoczewkowości) uzyskano wyniki podobne do wyników obserwowanych w grupie z jaskrą pierwotną wrodzoną.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia. Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni badania, co odpowiada obserwacjom u osób dorosłych.

Tabela: Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (mmHg) w 12 tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji

	Latanoprost n=53		Tymolol n=54	
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności (p) vs. tymolol	0,2056			
	Jaskra pierwotna wrodzona n=28	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=25	Jaskra pierwotna wrodzona n=26	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=28
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej w 12 tygodniu leczenia [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
poziom istotności (p) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

[†]Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne [do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Populacja dzieci i młodzieży.

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetykę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych oraz u 25 dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z nadciśnieniem śródgałkowym oraz z jaskrą. We wszystkich grupach wiekowych stosowano latanoprost 0,005%, podając do każdego oka jedną kroplę na dobę przez minimum 2 tygodnie. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy była przeciętnie 2 razy większa u dzieci w wieku od 3 do <12 lat oraz 6 razy większa u dzieci w wieku poniżej 3 lat, w porównaniu z dorosłymi, zachowując jednakże szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.9). Czas (mediana) potrzebny do uzyskania szczytowego stężenia wynosił 5 minut po podaniu, we wszystkich grupach wiekowych. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza (mediana) był krótki (poniżej 20 minut) oraz podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, dzięki czemu nie dochodziło do gromadzenia się kwasu latanoprostowego w układzie krążenia w stanie stacjonarnym terapii.

ULOTKA DLA PACJENTA

UAKTUALNIENIA ZAWARTE W ODPOWIEDNICH PUNKTACH ULOTKI DLA PACJENTA PRODUKTU LECZNICZEGO XALATAN

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.

Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceucie.

1. CO TO JEST LEK XALATAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Lek Xalatan może być również stosowany u dzieci w każdym wieku w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego oraz jaskry.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XALATAN

Lek Xalatan można stosować u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku) oraz u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Leku Xalatan nie badano u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed ukończeniem 36 tygodnia ciąży).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xalatan

Jeśli którykolwiek z następujących przypadków dotyczy osoby dorosłej lub dziecka, przed zastosowaniem leku Xalatan, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceucie:

- jeśli osoba dorosła lub dziecko przeżyło operację oczu (w tym operacja zaćmy), lub jest ona zaplanowana,
- jeśli osoba dorosła lub dziecko mają chorobę oczu (jak ból oczu, zapalenie lub podrażnienie powierzchni oczu, nieostre widzenie),
- jeśli osoba dorosła lub dziecko mają suchotę oczu,
- jeśli osoba dorosła lub dziecko mają ciężką lub niekontrolowaną astmę,
- jeśli osoba dorosła lub dziecko stosują soczewki kontaktowe. W celu dalszego stosowania leku Xalatan należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją (patrz punkt 3).

Stosowanie leku Xalatan z innymi lekami

Lek Xalatan może oddziaływać z innymi lekami. Należy powiedzieć lekarzowi osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio przez osobę dorosłą lub dziecko lekach (lub kroplach do oczu), również tych, które wydawane są bez recepty.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xalatan

[do uzupełnienia na szczeblu narodowym]

Przed podaniem do oka osobie dorosłej lub dziecku leku Xalatan, należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki kontaktowe mogą być nałożone ponownie po upływie 15 minut od użycia leku Xalatan (patrz punkt 3).

3. JAK STOSOWAĆ LEK XALATAN

Lek Xalatan należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego osoby dorosłej lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem prowadzącym osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceutą.

Zalecane dawkowanie dla osób dorosłych (w tym pacjentów w podeszłym wieku) oraz dzieci:

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę, najlepiej wieczorem. Nie zaleca się stosowania leku Xalatan częściej niż raz na dobę, gdyż może to zmniejszyć skuteczność leczenia.

Xalatan należy zawsze stosować tak długo, jak zaleci osobie dorosłej lub dziecku lekarz prowadzący.

Stosowanie soczewek kontaktowych.

Przed podaniem do oka osobie dorosłej lub dziecku leku Xalatan, należy wyjąć soczewki kontaktowe. Soczewki kontaktowe mogą być założone ponownie po upływie 15 minut od użycia leku Xalatan.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xalatan

W przypadku podania większej ilości kropli może dojść do umiarkowanego podrażnienia oka z zaczerwienieniem i łzawieniem. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym osoby dorosłej lub dziecka.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia przez osobę dorosłą lub dziecko leku Xalatan, należy tak szybko jak tylko jest to możliwe skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Xalatan

W razie zamiaru zaprzestania stosowania leku Xalatan, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego osoby dorosłej lub dziecka, lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

[do uzupełnienia na szczepku narodowym]

Działania niepożądane występujące częściej w populacji dzieci i młodzieży niż w populacji osób dorosłych to zakatarzony nos oraz gorączka.

ANEKS III

WARUNKI POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii właściwych organów w poszczególnych państwach, koordynowanych w stosownych przypadkach przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełniły następujących warunków:

- W następnej zaktualizowanej wersji szczegółowego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Detailed Description of the Pharmacovigilance System, DDPS) podmiot odpowiedzialny przedstawi:
 - zapewnienie, że informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku są przekazywane właściwym organom krajowym w prawnie określonych ramach czasowych;
 - informacje dotyczące bezwzględnej częstości lub maksymalnych odstępów czasu pomiędzy audytami w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie bezpieczeństwa leków i badań.

Następną zaktualizowaną wersję DDPS należy złożyć wraz z 6-miesięcznym okresowym zaktualizowanym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. Periodic Safety Updated Report, PSUR) należnym po wydaniu decyzji przez Komisję Europejską.

- Następną zaktualizowaną wersję planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) będzie zawierać wszystkie odpowiednie dokumenty i zmiany załączone w postaci aneksów i dotyczące następujących kwestii:
 - ryzyko interakcji leków u dzieci jako ważne brakujące dane;
 - ocena występowania torbielowatego obrzęku płamki na podstawie strony zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w karcie obserwacji klinicznej (ang. case report form, CRF); końcowa wersja CRF zostanie załączona do protokołu badania A6111143;
 - omówienie przez podmiot odpowiedzialny kwestii tego, czy technika OTC (optyczna koherentna tomografia) może być zalecona w załączniku I do protokołu „Zalecane metody oceny”;
 - badania dotyczące oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (ang. Post-Authorisation Safety Studies, PASS) obejmujące porównanie obrzęku płamki zgłaszanego u pacjentów z afakią i bez afakii;
 - szacunkowa ocena średniej ekspozycji na latanoprost spodziewana w badaniach PASS;
 - ramy czasowe złożenia pełnego protokołu badania A6111144;
 - poprawione zestawienie tabelowe RMP Unii Europejskiej odzwierciedlające wyniki badań PASS i dodatkowych działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz interakcji leków jako brakujące informacje.

Następna zaktualizowana wersja powinna zostać złożona wraz z 6-miesięcznym raportem PSUR należnym po wydaniu opinii przez Komisję Europejską.

- Przez pierwsze dwa lata po wydaniu decyzji przez Komisję okresowy zaktualizowany raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedkładać co 6 miesięcy, a następnie raz w roku.
- Raporty PSUR będą zawierać oddzielną ocenę interakcji leków u dzieci i młodzieży oraz ocenę liczby aktualnie uczestniczących i straconych z obserwacji pacjentów włączonych do badań PASS.