

I LISA

VETERINAARRAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, LOOMALIHKIDE, MANUSTAMISVIISIDE LOETELU JA MÜÜGILOA HOIDJA LIIKMESRIIKIDES

<u>EMP liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi nimetus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Loomaliik</u>	<u>Manustamise sagedus ja viis</u>	<u>Soovituslik annus</u>
Austria	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Belgia	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Taani	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Saksamaa	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Kreeka	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi

Hispaania	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Soome	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Iirimaa	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Luksemburg	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Madalmaad	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi
Norra	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg;	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi

	The Netherlands	Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele					
Portugal	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tabletid koertele	Tablett	0,625; 1,25 või 2,5 mg ramipriili	Koerad	Iga päev, suukaudne	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg juhul, kui loom pole ravile reageerinud pärast 2-nädalast ravi

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE MUUTMISEST KEELDUMISE ALUSED

TABLETTIDE VASOTOP P 0,625 MG (KOERTELE JA KASSIDELE), VASOTOP P 1,25 MG (KOERTELE JA KASSIDELE) NING VASOTOP P 2,5 MG (KOERTELE JA KASSIDELE) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Tabletid Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg ja Vasotop P 2,5 mg on veterinaarravimid, mis sisaldavad toimeainena vastavalt 0,625 mg, 1,25 mg ja 2,5 mg ramipriili. Ramipriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Nimetatud ravimitel on praegu müügiloa kasutamiseks koertel kroonilisest degeneratiivsest südameklapihaigusest või kardiomüopaatiast põhjustatud südame paispuudulikkuse (II, III ja IV staadium NYHA klassifikatsiooni järgi) raviks koos diureetikumraviga (furosemiid) või raviga südameglükosiididega (digoksiin/metüüldigoksiin) või ilma.

Müügiloa hoidja Intervet International B.V. esitas koertele ettenähtud tablettide Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg ja Vasotop P 2,5 mg korral taotlused II tüüpi muudatuse tegemiseks vastastikuse tunnustamise menetluste kaudu, et lisada järgmine uus näidustus kassidel:

„Kõrgenenud süstoolse vererõhu (vahemikus 160–230 mmHg) alandamine ja sellega seotud kliiniliste nähtude vähendamine.”

Soovitav raviannus nimetatud uuel näidustusel on 0,125 mg ramipriili kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravivastuse põhjal võib annust kahekordistada kuni annuseni 0,25 mg ramipriili kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Taotlus hõlmab kolme ravimitugevust: tabletid Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg ja Vasotop P 2,5 mg.

Kuna viiteliikmesriik ja üks asjaomastest liikmesriikidest (Belgia) ei jõudnud veterinaarravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse 90. päevaks üksmeelele, tehti esildis veterinaarravimite komiteele. Belgia raviamet leidis, et kuna välitingimustes tehtud määrava tähtsusega uuringutes puudus platseeborühm, ei olnud võimalik otsustada ravimi kliinilise efektiivsuse üle kasside süsteemse hüpertensiooni leevendamisel.

2. Efektiivsuse hindamine

2.1. Vasotop P efektiivsus kasside arteriaalse hüpertensiooni ravis

Müügiloa hoidja esitas andmed, mille kohaselt ramipriil (Vasotop P toimeaine) alandas kerge kuni raske hüpertensiooniga kassidel oluliselt süstoolset vererõhku. Püsivat vererõhu alanemist täheldati kuni kuuekuulise raviperioodi vältel ja vererõhk püsis kõigil kassidel ravimi Vasotop P kahe järjestikuse annustamiskorra vahele jääva 24-tunnise ajavahemiku vältel kontrolli all. Peale selle talusid kõik ravitud kassid ramipriili hästi.

Veterinaarravimite komitee leidis, et uuritud loomade väikese arvu ja võrdleva statistika puudumise tõttu kinnitavad asjaomase uuringu tulemused pigem raviviisi kontseptsiooni kui ravimi tegelikku kliinilist efektiivsust. Teadmiseks võeti siiski asjaolu, et tehtud uuring näitas ravimi kauakestvat toimet kuuekuulise uuringuperioodi ja kogu annustamisintervalli vältel.

2.2. Vasotop P kasside hüpertensiooni ravi mitmekeskuseline väliuuring

Müügiloa hoidja esitas andmed, mille kohaselt oli 53%-l (40-l 76-st) uuringusse kaasatud kassidest ureasisaldus üle normvahemiku ülempiiri. 22%-l (17-l 76-st) uuringusse kaasatud kassidest oli kreatiniinisaldus üle normväärtuse.

Ligikaudu 33%-l kassidest oli süstoolne vererõhk uuringusse kaasamise ajal vahemikus 160–180 mmHg (III riskikategooria) ja 67%-l \geq 180 mmHg (IV riskikategooria).

Peaaegu 82%-l uuringusse kaasatud kassidest esines vähemalt üks hüpertensiooni kliiniline sümptom. Kõige sagedamad kliinilised sümptomid olid polüuuria/polüdipsia (34%), kahin südames (28%) ja reetina irdumine/verejooks (25%). Riskikategooria kaupa jagatud kasside vahel ei täheldatud kliiniliste sümptomite esinemise korral statistilisi erinevusi ($p = 0,5296$). Uuringusse kaasamise ajal oli nii kliiniliste sümptomitega kui ka ilma kliiniliste sümptomiteta kassidel keskmine süstoolne vererõhk

samas vahemikus (vastavalt 188,2 mmHg ja 195,8 mmHg) ning erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,2132$).

Kasside vanuse, kehakaalu, südamelöögisageduse, türoksiini, uurea ega kreatiini kogusalduse korral ei täheldatud III ja IV riskikategooriasse kuuluvate kasside vahel olulist erinevust.

Veterinaarravimite komitee leiab, et ravieelsete ja ravijärgsete vererõhuväärtuste võrdlemisel täheldati olulist vererõhu alanemist. Samas oli kõne all küsimus, kas uuringus täheldatud soodne toime oli ikka tingitud täielikult raviefektist, mitte platseeboefektist (nn valge kitli efektiga kohanemine). Peale selle väideti, et kuna kõnealuse näidustuse korral ei ole müügiloaga võrdlusravimit (positiivne kontroll), ei oleks olnud ebaetiline kasutada uuringus negatiivset kontrollrühma, sest hüpertensioon ei ole tingimata eluohtlik haigus. Sellised kliinilised sümptomid nagu reetina verejooks ning isegi polüuuria/polüdipsia võivad olla küllaltki rasked ega reageeri tõenäoliselt platseebole. Samas muutuvad mis tahes haiguse kliinilised sümptomid looma eluaja ja kliinilise uuringu kestuse vältel; uuringus on delta-väärtus see, mis spontaanselt väheneb või suureneb. Seetõttu võivad ka osutatud kliinilised sümptomid (välja arvatud reetina täielik irdumine) uuringu vältel iseenesest kaduda. Delta-väärtuse tõttu ongi kontrollrühm vajalik. Platseeboefekti võimalusega tuleb alati arvestada. Platseeboefekti suurus sõltub ühtviisi nii haigusest kui ka kliinilistest tingimustest ja selle üle saab otsustada ainult teise rühmaga võrdlemise teel. Käesoleva uuringu kontekstis peaks valge kitli efekt ravitoime ilmnemiseks olema mõlemas rühmas sarnane.

2.3. Mitme eri kliinilise sümptomiga kasside protsendimäär ja nende reageerimine ravile

Müügiloa hoidja esitas andmed, mille kohaselt esines 82%-l kassidest vähemalt üks kliiniline sümptom ja 46%-l kassidest kaks või enam kliinilist sümptomit. Samuti täheldati 63. uuringupäeval vähemalt ühte kliinilist sümptomit ainult 53%-l kassidest. Neist 32%-l oli üks ja ülejäänud 21%-l kaks või enam kliinilist sümptomit.

Veterinaarravimite komitee märkis, et paremat ravivastust täheldati suhteliselt mittespetsiifiliste kliiniliste sümptomite korral (näiteks polüuuria, polüdipsia, letargia jne), samas kui kõige halvemat ravivastust täheldati silmakahjustuste korral (pimedus, silmaveresoonte looklevus ja reetina irdumine). Veterinaarravimite komitee on arvamusel, et hüpertensioonist tingitud silmakahjustused (kui need on juba tekkinud) ei parane ega taandarene nii kergesti, isegi juhul, kui hüpertensioon on edaspidi piisava kontrolli all. Seoses mittespetsiifiliste sümptomitega, nagu polüuuria, polüdipsia jms, on veterinaarravimite komitee arvamusel, et vererõhu väärtuste languse ja sümptomite kadumise vahel on tõenäoliselt korrelatsioon.

Lisaks paluti müügiloa hoidjal esitada andmed selle kohta, kui suurel osal raske hüpertensiooniga (süstoolne vererõhk > 180 mmHg) kassidest oli pärast ravi normaalne vererõhk või kelle süstoolne vererõhk oli alanenud > 20 mmHg võrra.

Müügiloa hoidja selgitas, et keskmine vererõhu alanemine raske hüpertensiooniga (süstoolne vererõhk > 180 mmHg) kasside rühmas oli 25,5 mmHg, samas kui mõõduka hüpertensiooniga kasside rühmas (süstoolne vererõhk vahemikus 160–180 mmHg) oli see näitaja 18,3 mmHg. Kokku 43 kassist, kes uuringu alguses (0. päev) kuulusid raske hüpertensiooni rühma, oli 26 kassil (60,5%) 63. uuringupäeval normaalne vererõhk või oli neil süstoolne vererõhk alanenud > 20 mmHg võrra. Neist 26 kassist 14-l oli 63. uuringupäevaks normaalne vererõhk. Ülejäänud 12 kassil oli süstoolne vererõhk 63. uuringupäevaks alanenud > 20 mmHg võrra (keskmine süstoolse vererõhu alanemine 36,6 mmHg, vahemikus 20–57,8 mmHg), aga oli endiselt üle normaalse vererõhu piiri, st 160 mmHg.

Veterinaarravimite komitee pidas vajalikuks rõhutada, et kirjanduse andmetel ei ole ükski ravim kasside hüpertensiooni ravis 100% efektiivne ja et tavaliseks võib pidada ligi 50%-list efektiivsuse määra. Seega rõhutatakse uuringu tulemust, mille kohaselt oli 63%-l raske hüpertensiooniga kassidest pärast ravi Vasotop P-ga normaalne vererõhk või süstoolne vererõhk oli alanenud > 20 mmHg võrra; samas kui 26 kassist 12 ei saavutanud normaalset vererõhku, võetakse teadmiseks ka raske hüpertensiooniga kassidel täheldatud keskmine süstoolse vererõhu alanemine 37 mmHg võrra. Ilma otsese võrdluseta negatiivse kontrollrühmaga ei ole aga võimalik öelda, kas see toime tuleneb ravist.

2.4. Kasside vererõhu mõõtmiseks kasutatud seadme mõõtmisviga

Müügiloa hoidja esitas teabe kahe Doppleri seadme kohta, mida kasutati määrava tähtsusega väliuuringus kasside süstoolse vererõhu mõõtmiseks. Otsese vererõhumõõtmise tulemuste ja Doppleri seadmetega saadud tulemuste vahelise korrelatsiooni toetuseks esitas müügiloa hoidja andmeid kirjandusest. Peale selle selgitas müügiloa hoidja, et uuringus osalesid üksnes kogenud uurijad, kes olid saanud seadme kasutamiseks asjakohase väljaõppe, ning et kõik mõõtmised tehti ACVIMI konsensusdokumendi kohaselt¹. Müügiloa hoidja esitas andmed uuringu eri ajapunktides tehtud viie individuaalse mõõtmise variatsioonikoefitsiendi kohta. Keskmise variatsioonikoefitsient oli kõigis uuritud ajapunktides ligikaudu 3%, mis on sarnane kirjanduses täheldatud variatsioonikoefitsiendi väärtustega (Snyder 1998)². Esitatud argumentide põhjal on veterinaarravimite komitee arvamusel, et uuringus kasutatud vererõhu mõõtmise seadmed olid selleks sobivad ja saadud andmed usaldusväärsed.

2.5. Hüpertensiooni paranemise üle otsustamine negatiivse kontrollrühma puudumisel

Müügiloa hoidja esitas oma uuringust ja kirjandusest pärit andmed eesmärgiga välistada võimalus, et süstoolse vererõhu väärtuste paranemine oli tingitud valge kitli efektiga kohanemisest. Müügiloa hoidja andmed näitasid tõepoolest, et esimese mõõtmise (mida ei võetud arvesse) keskmine tulemus oli 6–10 mmHg võrra kõrgem kui järgmise viie mõõtmise keskmine tulemus, mida kasutati registreeritud vererõhu väärtuse arvutamiseks (see vastab ACVIMI konsensusdokumendi lähenemisviisile). See tulemus ei sõltunud mõõtmise ajast, mis viitab situatsiooniga kohanemise puudumisele. Müügiloa hoidja väitis samuti, et see tulemus langeb kokku Belew³ (1999) varem kirjeldatuga. Belew uuris kohanemist laborikassidel, kellel simuleeriti vererõhumõõtmisega kliinikuvisiite. Veterinaarravimite komitee on arvamusel, et müügiloa hoidja tehtud uuringu ja Belew³ (1999) andmed ei viita vererõhu mõõtmise korral situatsiooniga kohanemise võimalusele kassidel.

Müügiloa hoidja kaalus samuti, kas mõõtmistel täheldatud keskmist süstoolse vererõhu alanemist oleks saanud seostada muude teguritega, mis ei ole seotud raviga. Ehkki ühtegi sellist tegurit ei leitud, leiab veterinaarravimite komitee, et analüüsitud tegurite loetelu ei olnud kindlasti mitte ammendav ja tegelikult uuriti ainult kaht sellist parameetrit (dieet ja kaasuv ravi). Nõustatakse, et valge kitli efekt ei ületa ka parimal juhul kuni 20% ning et müügiloa hoidja lisaselgitustes (vt lõik 2.3) mainitud toime ületab seda näitajat. Platseeborühma puudumise tõttu ei ole uuringus võimalik juhuslikkuse tegurit aga kvantitatiivselt hinnata.

2.6. Kommentaarid selle kohta, kas on võimalik kavandada ja teostada platseebokontrolliga uuringut, kus teatavas uuringuetapis kasutatakse nn päästeravi

Müügiloa hoidja esitas oma põhjendused, tuginedes järgmisele.

- Ravimata hüpertensioon on seotud olulise riskiga sihtorganite kahjustuse tekkeks.
- Teatavad hiljutised uuringud näitavad, et hüpertensiooniga kasside keskmine elulemus on ilma ravita vaid 4–7 kuud (Chetboul⁴ jt, 2003) ja isegi ravi korral vaid ligikaudu 9 kuud.
- Ainsas hüpertensiooniga kassidel tehtud prospektiivses platseebokontrolliga uuringus viidi kõik neli platseeborühmas olnud kassi juba pärast seitsmepäevast ravi üle aktiivravi (amlodipiin) rühma (põhjuseid ei esitatud; Snyder, 1998).
- Isegi lühiajaline ravi platseeboga (28 või 63 päeva) võib põhjustada pöördumatuid patoloogilisi muutusi eri organites, näiteks silmas (reetina irdumine / pimedus).

¹ ACVIM Consensus Statement 2007. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2007, 21, lk 542–558.

² Snyder, P. S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. Journal of Veterinary Internal Medicine, 1998, 12, lk 157–162.

³ Belew, A. M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 1999, 13, lk 134–142.

⁴ Chetboul V., Lefebvre H.P., Pinhas C., Clerc B., Boussouf M., Pouchelon J.L. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. J Vet Intern Med, 2003, 17, lk 89–95.

- Müügiloa hoidjal oli varasem kogemus eraldi kroonilise neerupuudulikkuse uuringust, kus ei olnud võimalik kasutada platseeborühma, sest loomaomanikud ei andnud selliseks raviks nõusolekut.

Olles täielikult nõus sellega, et kliiniliste uuringute korral on platseeborühma nõudmine teaduslikult põhjendatud, on veterinaarravimite komitee aga arvamusel, et suurel osal platseeborühma kuuluvatest mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (süstoolne vererõhk > 180 mmHg) kassidest oleks risk sihtorganite kahjustuse tekkeks, kui nad näiteks 63 päevaks ravita jäetaks. Veterinaarravimite komitee on arvamusel, et olukord, kus veterinaararstid jätaksid raske hüpertensiooniga kassid ravita, toob vastuolu tõttu tänapäeva hea kliinilise tavaga (ACVIMI konsensusdokument 2007) kaasa eetikaprobleeme. Kuna paljud kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised ja seotud südameveresoonkonnaga, on nende sümptomite korral võimalik edukalt kasutada päästeravi. Veterinaarravimite komitee leiab, et eetilisem on jätta väike arv loomi lühikeseks ajaks ravita, kui väljastada müügiluba toimetava ravimile.

2.7. Kasulikkuse ja riski hindamine

Vaatamata olulisele süstoolse vererõhu alanemisele ning tõenäolisele seosele hüpertensiooni leevenemise ja kliiniliste sümptomite paranemise vahel, ei saa kindlalt väita, et see toime tuleneb ravist, kuna puudus võrdlus kontrollrühmaga. Seega leitakse, et ravimi kasulikkus kõnealusel näidustusel kassidel kasutamiseks ei ole suurem kui kaasnevad riskid.

MÜÜGILUBADE MUUTMISEST KEELDUMISE ALUSED

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee arutas komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 kohast esildist koortele mõeldud tablettide Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg ja Vasotop P 2,5 mg ning sarnaste nimetuste (vt I lisa) kohta ning kõiki kirjalikke andmeid ja suulisi selgitusi;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et ei ole selge, kas täheldatud süstoolse vererõhu alanemine ja kliiniliste sümptomite paranemine hüpertensiivsetel kassidel pärast ravi Vasotop P-ga oli ka tegelikult ravist tulenev toime;
- veterinaarravimite komitee leidis, et negatiivse kontrollrühma (platseeborühma) puudumist olulise tähtsusega kliinilises väliuuringus ei saa pidada vastuvõetavaks;
- veterinaarravimite komitee otsustas, et ravimi Vasotop P kasulikkus ei ole käesoleva muutmistaotluse korral suurem kui kaasnevad riskid.

Seetõttu soovib veterinaarravimite komitee keelduda I lisa loetletud veterinaarravimite müügilubade muutmisest.