

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Beļģija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Beļģija	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Čehija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection for pigs	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Dānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Igaunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Francija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution injectable pour porcins	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Vācija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo 175 mg/ml solution for injection	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Grieķija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofo	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Īrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Itālija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml soluzione iniettabile per suini	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Latvija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Luksemburga	Ceva Sante Animale NV Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	GABBROVET	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Nīderlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml, oplossing voor injectie	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Polija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Portugāle	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofoor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Portugāle	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores- 1495-131 Algés Portugal	Gabrocol injectável 250 mg/ml para bovinos e suínos	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Slovākija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Slovēnija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Spānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml solution for injection	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Parofor 175 mg/ml Solution for Injection for Pigs	Paromomicīns	175 mg/ml	šķīdums injekcijām	cūkas	intramuskulārai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Paromomicīnu saturošu veterināro zāļu parenterālai lietošanai cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Paromomocīns pieder pie aminoglikozīdu antibiotiku grupas. Paromomocīnam ir plašs iedarbības spektrs pret daudzām grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām, un tā iedarbība ir atkarīga no koncentrācijas. To var ievadīt parenterāli.

Pieteikumu iesniedza saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, proti, kā pieteikumu ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības piešķiršanai decentralizētās procedūras veidā attiecībā uz veterinārajām zālēm "Parofor 175 mg/ml šķīdums injekcijām", kuru atsauces dalībvalsts ir Beļģija (BE/V/0027/003/DC). Atsauces zāles ir "Gabbrovet šķīdums injekcijām", kas ir reģistrētas dažās dalībvalstīs. Atsauces zāles ir reģistrētas Beļģijā kopš 1985. gada.

Minētās decentralizētās procedūras laikā tika atzīmēts, ka paromomicīnu saturošām veterinārajām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām Eiropas Savienībā (ES) ir atšķirīgas apstiprinātās indikācijas, devu režīmi un ierobežojumu periodi. Tādēļ Beļģija uzskatīja, ka lieta jānosūta izskatīšanai CVMP dzīvnieku veselības un patērētāju drošības interesēs Savienībā.

2. Pieejamo datu apspriešana

Dati par iedarbīgumu

Šajā pārvērtēšanā iesaistītās veterinārās zāles satur kā aktīvo vielu 250 mg/ml paromomicīna sulfāta (kas ir ekvivalents 175 mg/ml paromomicīna bāzes vai 175 000 SU/ml paromomicīna aktivitātei). Mērķa sugas ir cūkas, un ievadīšanas veids ir intramuskulārs.

Pašlaik apstiprinātās indikācijas ir nekonkrētas, un nav norādīti specifiskie patogēni, t. i., bakteriālu infekciju ārstēšanai, ja infekciju izraisījuši patogēni, kas uzņēmīgi pret paromomicīnu, vai elpceļu, uroģenitālā trakta infekciju, mastīta, enterīta, abscesa, ievainojumu, suņu leišmaniozes vai ķirurģiski izraisītu infekciju ārstēšanai.

Šajā pārvērtēšanas procedūrā viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem ierosināja šādas indikācijas kā grozījumu pašreizējām indikācijām:

- *E. coli* ārstēšana, jo *E. coli* izraisa cūkām kolibacilozi (neonatālu caureju, caureju pēc atšķiršanas no mātes, tūsku), kā arī ārstēšana pret *Actinobacillus pleuropneumoniae* celmiem ar minimālu inhibējošo koncentrāciju $MIK \leq 4$ mg/l.

Tas pats reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, lai pamatotu "Gabbrovet šķīduma injekcijām" piecu secīgu dienu lietošanu cūkām devā 14 mg paromomicīna bāzes uz kg ķermeņa svara.

Paromomicīna darbības mehānisms, kā arī antimikrobiālās rezistences uz paromomicīnu mehānismi ir labi aprakstīti.

Mērķa dzīvniekiem tika veikts farmakokinētikas pētījums, izmantojot ieteicamo devu (14 mg paromomicīna uz kg ķermeņa svara). Ārstēšanas perioda (piecu dienu) laikā nekonstatēja zāļu akumulāciju. Turklāt zāļu panesamība bija laba.

Lai pamatotu zāļu efektivitāti, par *E. coli* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* tika iesniegti dati par uzņēmību un veikta farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) analīze. Mērķa celmu paraugu ņemšanas apjoms nebija optimāls, lai atšķirtu savvaļas tipu no populācijas ar iegūtiem rezistences determinantiem.

Attiecībā uz tādiem antibakteriāliem līdzekļiem kā paromomicīns, kuru efektivitāte ir atkarīga no koncentrācijas, augsts plazmas koncentrācijas līmenis, salīdzinot ar patogēna MIK ($C_{\max}/\text{MIK}$ attiecību, kas zināma arī kā inhibīcijas koeficients jeb IQ), ir galvenais klīniskās efektivitātes determinants. Uzska, ka optimālo efektivitāti panāk, ja $C_{\max}/\text{MIK}$ attiecība $> 8-10$.

E. coli gadījumā FK/FD analīze bija labvēlīga tikai celmiem ar $\text{MIK} \leq 4,44 \mu\text{g/ml}$. Tādēļ, kā redzams no nesena pētījuma rezultātiem par uzņēmību, sagaidāms, ka zāles varētu būt efektīvas pret *E. coli*, ja 76 % no celmiem būtu uzņēmīgi. Tomēr ar šo rezultātu, visticamāk, tiek pārvērtēta paromomicīna ieteicamās devas efektivitāte, jo procentuāli netika noteikta paromomicīna saistīšanās pie plazmas proteīniem. Līdz ar to plazmā samazinātos paromomicīna daļa, kas spētu darboties pret *E. coli*.

Turklāt šis modelis ir ticams tikai mērķa celmiem plazmā vai audu vietās ar ekvivalentu paromomicīna sadalījumu, un nav sagaidāms, ka to varētu attiecināt uz patogēniem, kas atrodas citos audos.

Turklāt nav pieejami pētījumi ne par devas noteikšanu, ne devas apstiprināšanu, lai apstiprinātu FK/FD analīzes rezultātus, kā arī nav pieejami lauka izmēģinājumu dati.

Visbeidzot, ar FK/FD modeli nevar pamatot ārstēšanas ilgumu.

Tādēļ nav pieņemama indikācija pret kolibacilozi sakarā ar teorētiskas modelēšanas pārvērtētajiem panākumiem pret *E. coli*, kas atrodas tikai plazmā, jo nav pamatots ārstēšanas ilgums un indikācija nav apstiprināta ar klīniskiem datiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī uzskatīja, ka varētu lietot veterinārās zāles, lai ārstētu mastīta-metrīta-agalaktijas (MMA) sindromu saistībā ar *E. coli*, bet atzina, ka ir nepieciešami papildu dati pareiza devas režīma novērtēšanai pieaugušiem dzīvniekiem. Tomēr nav preklīnisku vai klīnisku datu, kas atbalstītu indikāciju MMA ārstēšanai sivēnmātēm.

Attiecībā uz *Actinobacillus pleuropneumoniae* FK/FD analīze, pamatojoties uz inhibīcijas koeficientu ($C_{\max}/\text{MIK} > 8-10$), parāda, ka tikai 10 % no mērķa bakteriālās populācijas būtu uzņēmīgi, ievadot paromomicīnu atbilstoši ieteicamajam devu režīmam. Turklāt ar šo jau nepārliciešo rezultātu varētu pārvērtēt paromomicīna ieteicamās devas efektivitāti, jo netika noteikta paromomicīna procentuālā daļa, kas saistās pie plazmas proteīniem. Tas varētu samazināt plazmā to paromomicīna daļu, kas spētu darboties pret *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Turklāt netika pamatots ārstēšanas ilgums, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija iesniedzis klīniskos datus, lai pamatotu ieteicamo devu.

CVMP uzskatīja, ka šo veterināro zāļu efektivitāte nav atbalstāma nevienai indikācijai vai devu režīmam.

Tā kā indikāciju un devu režīma atbalstam nav attiecīgu datu, pastāv risks, ka šobrīd ieteikto zāļu devu ievadīšanas un ārstēšanas ilguma rezultātā ārstēšana varētu būt neefektīva un ārstētajiem dzīvniekiem varētu rasties nevajadzīgas ciešanas. Turklāt nepiemērotas devas ievadīšana rada papildu risku rezistences attīstībai.

Dati par atliekām

Atlieku eliminācijas pētījumu veica ar cūkām, ievadot piecas secīgas dienas intramuskulāri maksimālo ieteicamo devu 14 mg paromomicīna uz kg ķermeņa svara.

Gan pētījuma ar dzīvniekiem, gan pētījuma analītiskā fāze noritēja atbilstoši labas laboratorijas prakses prasībām un Eiropas vadlīnijām. Paraugus no ārstētajiem dzīvniekiem ievāca 4., 8., 12., 16., 20., 24. un 28. dienā pēc ārstēšanas beigām.

Paramomicīna kvantitatīvu noteikšanu audos veica ar augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfijas/masspektrometrijas validētām analītiskām metodēm.

Lai noteiktu ierobežojumu periodu, veica statistisku novērtēšanu, ievērojot *CVMP* piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu harmonizēšanai (EMA/CVMP/036/95)¹.

Vispiemērotākie audi paromomicīna atlieku noteikšanai bija muskuļos injekcijas vietā un nierēs. Lai aprēķinātu ierobežojuma laiku, nevar paļauties uz muskuļiem injekcijas vietā, jo tiem bieži ir raksturīga atlieku līmeņu augsta mainība, ko apstiprina arī šis gadījums ar ierobežotu paraugu skaitu ar koncentrācijām virs kvantitatīvās noteikšanas robežas (2/4 12. dienā).

Viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem ierosināja 16 dienu ierobežojumu periodu, pamatojoties uz lineāru regresiju tikai nierēm, un 16 dienu ierobežojumu periodu muskuļiem injekcijas vietā, izmantojot "alternatīvu" metodi saskaņā ar *CVMP* piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu harmonizēšanai (EMA/CVMP/036/95).

Tomēr pētījumā tika atzīmētas daudzas nepilnības attiecībā uz paraugu uzglabāšanu, atlieku stabilitāti uzglabāšanas apstākļos, plašo sanācības diapazonu muskulī un gredzenveida kontroles neesamību apkārt injekcijas vietā ekscizētajam centrālajam paraugam.

Sakarā ar pētījumā atzīmētajām nepilnībām ierobežojumu periodam nevar piemērot nekādu drošības rezervi. Tādēļ ierobežojumu periodu nevar ticami izvērtēt.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

CVMP tika lūgta pārskatīt visus pieejamos preklīniskos, klīniskos un atlieku eliminācijas datus paromomicīnu saturošām veterinārām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām un ieteikt attiecīgas indikācijas, devas un ierobežojumu periodus. *CVMP* tika lūgta ieteikt, vai, ņemot vērā pārskatīšanas paziņojumā aprakstītos elementus, reģistrācijas apliecība attiecīgajām veterinārājām zālēm ir jā saglabā, jāgroza, jāaptur vai jāatsauc.

Ieguvumu novērtējums

Pašlaik apstiprinātās indikācijas ir neraksturīgas, un nav minēti specifiskie patogēni, t. i., bakteriālu infekciju ārstēšanai, ja infekciju izraisījuši patogēni, kas uzņēmīgi pret paromomicīnu, vai elpceļu, uroģenitālā trakta infekciju, mastīta, enterīta, abscesa, ievainojumu, suņu leišmaniozes vai ķirurģiski izraisītu infekciju ārstēšanai.

Riska novērtējums

Lai gan dzīvnieku drošība nebija iekļauta šīs pārskatīšanas jomā, nevēlamas blakusparādības cūkām nav zināmas.

Tā kā indikāciju un devu režīma atbalstam nav attiecīgu datu, pastāv risks, ka šobrīd ieteikto zāļu devu ievadīšana varētu būt neefektīva un ārstētajiem dzīvniekiem varētu rasties nevajadzīgas ciešanas. Turklāt nepiemērotas devas ievadīšana rada papildu risku rezistences attīstībai.

Ierobežojumu periodu noteica dzīvniekiem ar vidējo svaru 37,2 kg (diapazonā no 32 līdz 42,8 kg), kuri visilgāk ārstēti atbilstoši ieteiktajam devu režīmam.

Mērķa audu paraugus analizēja ar augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfijas metodi apvienojumā ar maspektrometriju/maspektroskopisku kvalitatīvu noteikšanu.

Vispiemērotākie audi paromomicīna atlieku noteikšanai bija muskuļos injekcijas vietā un nierēs.

Nierēm ierobežojumu periodu, noapaļojot līdz 16 dienām, noteica, pamatojoties uz lineāru regresiju pēc "statistiskas" metodes saskaņā ar *CVMP* piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu harmonizēšanai (EMA/CVMP/036/95).

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - [link](#)

Injekcijas vietai ierobežojumu periodu, noapaļojot līdz 16 dienām, aprēķināja, izmantojot "alternatīvu" metodi saskaņā ar *CVMP* piezīmi attiecībā uz vadlīnijām par pieeju ierobežojumu periodu harmonizēšanai (EMEA/CVMP/036/95).

Tomēr nekādu drošības rezervi nevar attiecināt uz pētījumā atzīmētajām nepilnībām (datu trūkumu par uzglabāšanas stabilitāti, plašo sanācības apjomu muskuļu paraugos un gredzenveida kontroles neesamību, ņemot paraugus injekcijas vietā). Tādēļ ierobežojumu periodu nevar ticami izvērtēt.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Tā kā indikāciju, devu režīmu un ierobežojumu periodu atbalstam nav attiecīgu datu, *CVMP* nevar ieteikt šīm zālēm nekādas pareizas indikācijas, devas vai ierobežojumu periodus.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Tādēļ Komiteja uzskata, ka, tā kā trūkst attiecīgu preklīnisku, klīnisku datu un datu par atlieku elimināciju un šo zāļu lietošana varētu radīt risku dzīvnieku un cilvēku veselībai, ieguvumu un riska attiecība šīm paromomicīnu saturošajām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām nav labvēlīga. Līdz ar to Komiteja iesaka apturēt esošo reģistrācijas apliecību darbību šīm paromomicīnu saturošajām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām.

Pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Tā kā:

- *CVMP* uzskatīja, ka paromomicīnu saturošo zāļu parenterālai ievadīšanai cūkām lietošana nav atbalstīta ar preklīniskiem, klīniskiem vai atlieku eliminācijas datiem, kā arī pašreizējās ieteiktās indikācijas, devu režīmi un ierobežojumu periods varētu radīt risku dzīvnieku un cilvēku veselībai;
- *CVMP* secināja, ka ieguvumu un riska novērtējums paromomicīnu saturošām veterinārām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām ir negatīvs, jo dati bija neatbilstoši, lai atbalstītu šo veterināro zāļu efektivitāti ierosinātajām indikācijām ieteiktajā ārstēšanas devā, un šī nepilnība rada neefektīvas ārstēšanas un antimikrobiālās rezistences attīstības risku;

CVMP ieteica apturēt reģistrācijas apliecību darbību paromomicīnu saturošām veterinārām zālēm parenterālai ievadīšanai cūkām, kā minēts I pielikumā.

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas nosacījumi ir izklāstīti III pielikumā.

III pielikums

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas nosacījumi

Valstu kompetentās iestādes nodrošina, ka attiecīgie reģistrācijas apliecību īpašnieki izpilda šādus nosacījumus:

- nodrošina atbilstošus klīniskos datus, lai atbalstītu indikāciju pret kolibacilozi, ārstējot ar ieteikto devu un ārstēšanas ilgumu. Tā kā kolibaciloze ir kompleksa slimība (ietverot neonatālu caureju, caureju pēc atšķiršanas no mātes, tūsku, septicēmiju, poliserozītu, lokzarnas mastītu un urīnceļu infekciju) un to izraisa *Escherichia coli* dažādi tipi (enteropatogēns *E. coli*, Siga toksīnu producējošs *E. coli*, enterotoksigēns *E. coli* u. tml.), reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir pēc iespējas precīzi jādefinē klīniskā(-ās) indikācija(-as), iekļaujot arī mērķa dzīvnieku apakš kategoriju (vecumu un audzēšanas tipu). Jāpamato deva un ārstēšanas ilgums. Jāiesniedz attiecīgi klīniskie dati (ieskaitot labas klīniskās prakses, randomizētu, aklinātu lauka pētījumu) par katru pieteikumu attiecībā uz *Escherichia coli* specifisku tipu.
- Jāiesniedz atbilstoši klīniskie dati (ieskaitot labas klīniskās prakses, randomizētu, aklinātu lauka pētījumu), lai atbalstītu *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītas pleiopneimonijas ārstēšanu ar ieteikto devu un ārstēšanas ilgumu. Jāpamato deva un ārstēšanas ilgums.
- Jāiesniedz jauns atlieku eliminācijas pētījums neatkarīgi no tā, vai ir vai nav mainīts devu režīms. Ierobežojumu periods ir jāpamato ar pārliecinošiem un pilnīgiem datiem (dzīvnieku fāzi un analītiskās metodes validēšanu) saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām.
- Ja efektivitāte ir pierādīta atšķirīgam devu režīmam salīdzinājumā ar apstiprināto devu režīmu reģistrācijas apliecības apturēšanas brīdī, no drošības viedokļa ir jāpārskata šādi punkti:
 - ietekmes uz vidi novērtējums;
 - potenciālā ietekme uz lietotāju drošību;
 - potenciālā ietekme uz mērķa dzīvnieku panesamību.
- Jāsniedz ieguvumu un riska novērtējums, aprakstot, ka šo veterināro zāļu klīniskie ieguvumi atsver potenciālos riskus saistībā ar dzīvnieku veselību un rezistences attīstību, kā arī vides riskus un riskus lietotājam (ja tie ir attiecināmi).