



ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRA
STATE AGENCY OF MEDICINES

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām
Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām

(Ipidacrini hydrochloridum)

11-0366

11-0365

Reģistrācijas apliecības turētājs:

**AS Grindeks,
Latvija**

PAR sagatavošanas datums: 2012. gada janvāris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Ipigrix [®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām Ipigrix [®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām
Aktīvā viela	Ipidacrini hydrochloridum
Zāļu forma, stiprums	Šķīdums injekcijām, 5 mg/ml Šķīdums injekcijām, 15 mg/ml
Farmakoterapeitiskā grupa	antiholīnesterāzes līdzeklis
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	N07AA
Iesniedzēja nosaukums un adrese	AS Grindeks, Latvija Krustpils 53, Rīga, LV-1057
Reģistrācijas numurs	11-0366 11-0365
Procedūra pabeigta	28.09.2011.

1. IEVADS

Pamatojoties uz iesniegtās dokumentācijas datu izvērtēšanu par kvalitāti, drošību un efektivitāti, atbilstoši Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Zāļu valsts aģentūra (ZVA) reģistrējusi un piešķīrusi reģistrācijas apliecību AS Grindeks, Latvija zālēm Ipidacrine-Grindeks 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipidacrine-Grindeks 15 mg/ml šķīdums injekcijām. Reģistrācijas apliecība ir derīga no 28.09.2011. līdz 27.09.2016. gadam.

Pēc reģistrācijas zālēm Ipidacrine-Grindeks 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipidacrine-Grindeks 15 mg/ml šķīdums injekcijām mainīts nosaukums attiecīgi uz Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām. Turpmāk tekstā minēts jaunais zāļu nosaukums.

Zāles ar nosaukumu Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām nav reģistrētas citās ES valstīs.

Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām ir recepšu zāles.

Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām ir paredzēts lietot sekojošu indikāciju gadījumā:

- Perifērās nervu sistēmas slimības (neirīts, polineirīts, polineuropātija, poliradikuloneuropātija).
- *Myasthenia gravis* un citi miastēniskie sindromi.
- Ar organiskiem centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumiem saistītas bulbāras paralīzes un parēzes ar kustību traucējumiem (atvēršanās periods).
- Demielinizējošas slimības (kompleksa terapija).
- Dažādas izcelsmes atmiņas traucējumi (Alcheimera slimība un citas vēlīna vecuma demences formas).
- Zarnu atonija.

Lietošana bērniem nav apstiprināta.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu apraksta attiecīgajās sadaļās.

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsauces zālēm Neiromidin 5 mg/ml šķīdums injekcijām, AS Olainfarm un Neiromidin 15 mg/ml šķīdums injekcijām, AS Olainfarm, kurām reģistrācijas apliecība izsniegta nacionālajā reģistrācijas procedūrā uz bibliogrāfiskā iesnieguma pamata atbilstoši Eiropas Direktīvas 2001/83/EK 10a pantam – iesniegums plaši lietotām zālēm.

Atsauces (references) zāles ir zāles, kuras reģistrējusi kāda ES dalībvalsts vai Eiropas Komisija pamatojoties uz pilnu reģistrācijas lietu, t.i. uz iesniegtajiem kvalitātes, neklīniskajiem un klīniskajiem datiem saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8(3), 10a, 10b vai 10c pantiem, un kuras norādītas ģenērisku/jaukta iesnieguma zāļu reģistrācijas pieteikumā, vairumā gadījumu pierādot bioekvivalenci ar atbilstošiem biopieejamības pētījumiem.

Šajā gadījumā bioekvivalences pētījums nav nepieciešams, jo zāles ir parenterāli ievadāms šķīdums injekcijām, kas satur tādu pašu aktīvo vielu tādā pašā daudzumā kā AS Olainfarm atsauces zāles Neiromidin 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Neiromidin 15 mg/ml šķīdums injekcijām, un kura pH un osmolaritāte ir tāda pati kā atsauces zālēm.

2. KVALITĀTES ASPEKTI

Ievads

Viena ampula (1 ml) Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām satur 5 mg ipidakrīna hidrohlorīda (*Ipidacrini hydrochloridum*). Zāles ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķidrums. Tas ir pieejams 1 ml I hidrolītiskās klases borosilikāta stikla ampulās ar lauzuma līniju vai lauzuma punktu. Ampulas marķētas ar dažādu krāsu riņķu kodiem: apakšējā līnija – sarkanā krāsā, augšējā līnija – dzeltenā krāsā. PVH paliktņi ir 5 ampulas. Kartona kastītē ir 2 paliktņi (10 ampulas).

Palīgvielas ir 1M sālsskābes šķīdums (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Viena ampula (1 ml) Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām satur 15 mg ipidakrīna hidrohlorīda (*Ipidacrini hydrochloridum*). Zāles ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķidrums.

Tas ir pieejams 1ml I hidrolītiskās klases borosilikāta stikla ampulās ar laužuma līniju vai laužuma punktu. Ampulas marķētas ar dažādu krāsu riņķu kodiem: apakšējā līnija – sarkanā krāsā, augšējā līnija – zaļā krāsā. PVH paliktņi ir 5 ampulas. Kartona kastītē ir 2 paliktņi (10 ampulas).

Palīgvielas ir 1M sālsskābes šķīdums (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu zāļu ražošanas procesā. Zāļu valsts aģentūrā ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

Aktīvā viela

Zāļu aktīvā viela ipidakrīna hidrohlorīds (*Ipidacrini hydrochloridum* - SNN) ir zināma aktīvā viela, kas nav iekļauta Eiropas Farmakopejā vai kādā citā Farmakopejā.

Ķīmiskais nosaukums (IUPAC nomenklatūra): 2,3,5,6,7,8 – Hexahydro – 1H – cyclopenta [b] quinolin – 9 - amine hydrate hydrochloride

Citi nosaukumi: Ipidacrine hydrochloride hydrate, Amiridine, Amiridin hydrochloride, Neiromidin, NIK-247, Senita

CAS No: 118499-70-0

Molekulārā formula: C₁₂H₁₉N₂ClO

Mol.masa: 242,75 g/mol

Apraksts: Balts vai gandrīz balts kristālisks pulveris, labi šķīst ūdenī, šķīst etilspirtā, praktiski nešķīst dietilēterī un hloroformā.

Ipidakrīna hidrohlorīda kvalitāte atbilst spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām.

Aktīvās vielas ražotājs iesniedzis *Aktīvās vielas pamatlietu* (EDMF/ASMF). Galvenais Aktīvās vielas pamatlietas (ASMF) procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidenciālam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti, un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā.

Aktīvās vielas ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas specifiskācija un analīžu metodes ir adekvāti izstrādātas, lai nodrošinātu atbilstošu un nemainīgu aktīvās vielas kvalitāti.

Aktīvās vielas stabilitāte novērtēta ilgtermiņa un paātrinātos stabilitātes pētījumos, un noteikts atkārtotas pārbaudes laiks – 1 gads ar uzglabāšanas nosacījumu „Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā”.

Galaprodukts

Produkta zāļu forma ir šķīdums injekcijām, un tās izstrāde ir adekvāti aprakstīta atbilstoši

spēkā esošajām Eiropas likumdošanas prasībām. Palīgvielu izvēle ir pamatota un attiecīgi raksturota. Palīgvielas ir plaši pazīstamas un plaši lietotas zāļu ražošanā.

Ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts. Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes un ražošanas procesa validācija nodrošina atbilstošu galaprodukta kvalitāti.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri. Norādītas analītiskās metodes, to validācija. Galaprodukta specifikācija ir atbilstoša, lai kontrolētu zāļu formas būtiskos kritērijus.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai. Dokumentācijai pievienotā iepakojumu sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai.

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošajām ICH vadlīnijām un apstiprina uzglabāšanas laiku – 2 gadi, ar nosacījumu „Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt”.

Secinājumi

Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums atbilst spēkā esošajām Latvijas un Eiropas likumdošanas prasībām.

3. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

Zāļu aktīvās vielas ipidakrīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par ipidakrīna hidrohlorīda papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumiem. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic.

Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Eksperta kopsavilkums/pārskats par zāļu farmakoloģiskajām, farmakokinētiskajām, toksikoloģiskajām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju.

Kopsavilkumā tiek analizētas ipidakrīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības. Secinājumos norādīts, ka ir pierādīta ipidakrīna hidrohlorīda lietošanas drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 48 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1989. gada līdz 2008. gadam.

Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums

Zāles Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām ir paredzētas citu identisku zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo ipidakrīna apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Kaitējums apkārtējai videi ir maz ticams un novērtējums nav nepieciešams.

4. KLĪNISKAIS IZVĒRTĒJUMS

Ipidakrīna hidrohlorīds ir labi zināma aktīvā viela ar pierādītu efektivitāti un panesamību. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic.

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par klīnisko dokumentāciju. Eksperts detalizēti apraksta ipidakrīna farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības. Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju un publicēto klīnisko pētījumu datiem, eksperts apraksta ipidakrīna lietošanas efektivitāti un drošumu. Secinājumos eksperts norāda, ka ipidakrīna efektivitāte ir pierādīta, tam ir labvēlīga ieguvuma un riska attiecība un potenciāls risks sabiedrības veselībai nepastāv.

Farmakokinētika

Ipidakrīns pēc parenterālas lietošanas uzsūcas ātri. Maksimālā koncentrācija plazmā pēc subkutānas vai intramuskulāras ievadīšanas tiek sasniegta 25-30 minūtēs. Aptuveni 40-55 % aktīvās vielas saistās ar plazmas proteīniem. Ipidakrīns ātri nonāk audos.

Preparāts metabolizējas aknās. Ipidakrīna eliminācija noris renāli un ekstrarenāli (biotransformācijas ceļā aknās), galvenokārt ar urīnu. Ipidakrīna eliminācijas pusperiods ir 0,7 stundas. Pēc parenterālas ipidakrīna ievadīšanas ar urīnu neizmainītā veidā izdalās 34,8 % lietotās devas. Tas liecina, ka zāles ātri metabolizējas organismā.

Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Farmakoterapeitiskā grupa: holīnesterāzes inhibitors, ATĶ kods: N07AA.

Ipidakrīns ir atgriezenisks holīnesterāzes inhibitors. Tas tieši stimulē impulsu pārvadi CNS un neiromuskulārās sinapsēs, bloķējot membrānas kālija kanālus. Galvenie farmakoloģiskie efekti ir neiromuskulārās pārvades atjaunošana un stimulēšana, impulsa pārvades atjaunošana perifēriskajā nervu sistēmā pēc dažādu faktoru izraisītas blokādes, iekšējo orgānu gludās muskulatūras kontraktilitātes un tonusa pastiprināšanās, specifiska mērena CNS stimulācija kombinācijā ar atsevišķām sedatīvas darbības izpausmēm un atmiņas uzlabošanās.

Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā ir aprakstītas ipidakrīna farmakoloģiskās un farmakokinētiskās īpašības, zāļu lietošanas efektivitāte un drošība. Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 45 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 1991.gada līdz 2010.gadam. Ipidakrīna ilgstoša lietošana, pieredze un klīniskie pētījumi apliecina zāļu lietošanas drošību un efektivitāti. Šos datus ir apkopojis klīniskais eksperts.

Klīniskais drošums

Zāles nedrīkst lietot pacientiem, ja ir: palielināta jutība pret aktīvo vielu vai palīgvielām, epilepsija, ekstrapiramidāli traucējumi ar hiperkinēzi, stenokardija,

izteikta bradikardija, bronhiālā astma, vestibulāri traucējumi, kuņģa čūlas vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas paasinājums, zarnu vai urīnceļu nosprostojums, grūtniecība un zīdīšanas periods, bērniem.

Ipidakrīns ar piesardzību jālieto pacientiem ar elpošanas sistēmas slimībām vai kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu anamnēzē, tireotoksikozi, epilepsiju, kardiovaskulārām slimībām, akūtām elpceļu sasilšanām.

Ipidakrīnam iespējama mijiedarbība ar vietējiem anestēzijas līdzekļiem, aminoglikozīdiem, holīnesterāzes inhibitoriem, M-holinomimētiskiem līdzekļiem un CNS aktivizējošām vielām, ar zālēm, kas nomāc CNS, alkoholu, lietojot kopā ar citiem holīnerģiskiem līdzekļiem, beta blokatoriem, cerebrolizīnu (uzlabo ipidakrīna mentālo iedarbību).

Vadot transportlīdzekļus vai strādājot ar tehniskām iekārtām, sedatīvā efekta dēļ jāievēro piesardzība.

Parasti ipidakrīnam ir laba panesamība, blakusparādības galvenokārt ir saistītas ar M-holinoreceptoru uzbudinājumu. Bieži ir hipersalivācija, slikta dūša, sirdsklauves, bradikardija, pastiprināta svīšana. Citas blakusparādības ir vemšana, caureja, sāpes epigastrijā, dispepsija, reibonis, galvassāpes, miegainība, muskuļu spazmas, mioze, vājums, pastiprināta bronhu sekrēcija, trīce, alerģiskas reakcijas, hipotermija, sāpes krūtīs.

Smaga pārdozēšana var izraisīt "holīnerģisko krīzi". Terapija ir simptomātiska, izmanto M-holinoblokatorus.

Riska mazināšanas plāns (RMP) un farmakovigilances sistēmas apraksts (FVSA)

Ipidakrīnam kā aktīvai vielai ir vairāk kā 10 gadu ilga pēcreģistrācijas lietošanas pieredze. Tā drošības profilu var uzskatīt par labi zināmu, un nav identificēti jauni produktam specifiski farmakovigilances aspekti, kuri nebūtu atspoguļoti apstiprinātajā zāļu aprakstā. Papildus riska mazināšanas pasākumi nav nepieciešami.

Iesniegts Farmakovigilances sistēmas detalizēts apraksts. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka funkcionējošais dienests ar atbildīgo kvalificēto speciālistu nodrošina ziņojumu iesniegšanu par blakusparādību rašanos gan EEK valstīs, gan ārpus EEK.

Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ) un pārreģistrācijas datums

Harmonizēta Eiropas dzimšanas diena aktīvajai vielai *ipidacrini hydrochloridum* nav noteikta. Izvērtējot aktīvās vielas drošuma profilu un lietošanas pieredzi ZVA, saskaņojot ar RAĪ, nolēma, ka nākamais datu apkopošanas datums (DLP) ir 2012.gada 31.marts un PADZ jāiesniedz līdz 2012.gada 31.maijam.

Zāļu Ipigrix® 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix® 15 mg/ml šķīdums injekcijām pārreģistrācija paredzēta 2016.gada 27.septembrī.

5. PRODUKTA INFORMĀCIJA

Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Zāļu apraksts apstiprināts nacionālās reģistrācijas procedūras laikā un atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, lietošanas instrukcija saskaņota ar zāļu aprakstu.

Saprotamības tests / Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama. Tests jāveic saskaņā ar Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumu Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punkta prasībām.

Zāļu Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām saprotamības tests ir veikts atbilstoši likumdošanas prasībām.

6. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS.

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām pierāda pieņemamu drošības un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošajām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām aktīvās vielas klīnisko drošību un efektivitāti sekojošu slimību ārstēšanai:

- Perifērās nervu sistēmas slimības (neirīts, polineirīts, polineuropātija, poliradikuloneuropātija).
- *Myasthenia gravis* un citi miastēniskie sindromi.
- Ar organiskiem centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumiem saistītas bulbāras paralīzes un parēzes ar kustību traucējumiem (atveseļošanās periods).
- Demielinizējošas slimības (kompleksa terapija).
- Dažādas izcelsmes atmiņas traucējumi (Alcheimera slimība un citas vēlīna vecuma demences formas).
- Zarnu atonija.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums AS Grindeks, Latvija zālēm Ipigrix[®] 5 mg/ml šķīdums injekcijām un Ipigrix[®] 15 mg/ml šķīdums injekcijām ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir ieteikts reģistrēt Latvijā.

SAĪSINĀJUMI

ATĶ	Anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācija
DLP	datu apkopošanas datums (<i>Data Lock Point</i>)
DMF/ASFM	Aktīvās vielas pamatlieta
EEK	Eiropas ekonomiskā kopiena
EK	Eiropas Komisija
ES	Eiropas Savienība
GMP	laba ražošanas prakse
PADZ	periodiski atjaunojamais drošības ziņojums
ZA	zāļu apraksts
SNN	starptautiskais nepatentētais nosaukums
QRD	dokumentu kvalitātes pārbaude (<i>quality review of documents</i>)
IUPAC	starptautiskā teorētiskās un praktiskās ķīmijas savienība (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
ICH	starptautiskā harmonizācijas konference (<i>The International Conference on Harmonization</i>)