ЛП-№(011824)-(РГ-RU) от 16.12.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Индурокс, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мышьяка триоксид.

Каждый мл концентрата содержит 1 мг мышьяка триоксида.

Каждый флакон 10 мл содержит 10 мг мышьяка триоксида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Индурокс показан к применению у взрослых для индуцирования и поддержания (консолидации) ремиссии в случае:

- впервые диагностированного острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с низкой или средней степенью риска (количество лейкоцитов $\leq 10\times10^3$/мкл) в комбинации с политрансретиноевой кислотой (ПТРК);
- рецидивирующего/рефрактерного острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), который характеризуется наличием транслокации t (15;17) и/или гена промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты, после химиотерапии и лечения ретиноидами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата Индурокс должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения острых лейкозов.

Режим дозирования

Впервые диагностированный острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) низкой и средней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

степени риска

Схема индукционной терапии

Препарат Индурокс должен вводиться внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут, ежедневно, вплоть до достижения полной ремиссии. Если полная ремиссия не наступает к 60 дню, лечение следует прекратить.

Схема консолидации

Препарат Индурокс должен вводиться внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут, 5 дней в неделю. Лечение необходимо продолжать по схеме «4 недели лечения — 4 недели перерыв», всего следует провести 4 цикла лечения.

Рецидивирующий/рефрактерный острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ)

Схема индукционной терапии

Препарат Индурокс должен вводиться внутривенно в фиксированной дозе 0,15 мг/кг/сут, ежедневно, до достижения полной ремиссии (в костном мозге бластных клеток менее 5 % при отсутствии лейкемических клеток). Если полная ремиссия не достигнута к 50-ому дню терапии, введение препарата следует прекратить.

Схема консолидации

Введение препарата для консолидации ремиссии должно начинаться через 3 – 4 недели после завершения индукционной фазы терапии. Препарат Индурокс необходимо вводить внутривенно в дозе 0,15 мг/кг/сут с суммарным введением 25 доз препарата по схеме: ежедневные в/в инфузии в течение 5 дней с последующим перерывом в течение 2 дней, повторять на протяжении 5 недель.

Отсрочки введения препарата, изменение дозировки или *возобновление терапии после перерыва*

Вне зависимости от сроков терапии при выявлении признаков токсичности степени 3 или более по Общим критериям токсичности (ОКТ) Национального института рака (США), которые могут иметь связь с терапией препаратом Индурокс, требуется приостановить введение препарата, скорректировать дозу или отменить терапию до ранее запланированного срока окончания терапии. При установлении взаимосвязи между развитием нежелательных реакций и введением препарата Индурокс, терапию можно продолжить только после полного исчезновения токсических проявлений или после возвращения выраженности патологических изменений, приведших к приостановке терапии у пациента, к исходному уровню. В подобных случаях терапия должна возобновляться с применением дозы, составляющей 50 % от предшествующей суточной дозы. Если через 3 дня после возобновления терапии в меньшей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

дозе токсические явления не рецидивируют, суточная доза может быть увеличена вновь до 100 % от первоначальной. У пациентов с рецидивирующими токсическими явлениями терапия препаратом должна быть отменена окончательно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

В виду малого числа данных по применению препарата у пациентов с различной выраженностью нарушений функции печени и почек, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью применение препарата Индурокс должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4).

Дети

Эффективность и безопасность применения мышьяка триоксида у детей в возрасте от 0 до 18 лет в настоящее время не установлены. Конкретных рекомендаций по режиму дозирования препарата у детей нет. Данные по терапии детей младше 5 лет отсутствуют.

Способ применения

Препарат Индурокс следует вводить в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 1 – 2 часов. При развитии вазомоторных реакций продолжительность инфузии может быть увеличена до 4 часов. Проведение инфузии через центральный венозный катетер не рекомендуется. Перед началом проведения терапии пациент должен быть госпитализирован для оценки выраженности симптомов заболевания и для гарантии тщательного контроля за его состоянием.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мышьяка триоксиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты с клинически нестабильным ОПЛ относятся к группе особого риска, у них требуется более частое проведение контроля содержания электролитов в плазме крови и концентрации глюкозы в крови, а также более частое исследование показателей крови, функции печени, почек и системы свертывания.

Синдром активации лейкоцитов (синдром дифференциации ОПЛ)

При рецидиве/рефракции ОПЛ у 27% пациентов, получавших терапию мышьяком триоксидом, было отмечено развитие симптомов, напоминающих проявления СРК при ОПЛ или синдрома дифференциации ОПЛ, в виде повышения температуры, одышки, увеличения массы тела, образования инфильтратов в легких, а также плеврального или перикардиального выпота в сочетании с лейкоцитозом или без него. Развитие данного синдрома может быть причиной летального исхода. При впервые диагностированном ОПЛ, у пациентов, получающих мышьяка триоксид и политрансретиноевую кислоту (ПТРК), синдрома дифференциации ОПЛ симптомы наблюдался у 19 %, включая 5 тяжелых случаев. При возникновении первых симптомов, позволяющих заподозрить развитие синдрома дифференциации ОПЛ (необъяснимое повышение температуры тела, одышка и/или увеличение массы тела, патологические изменения при аускультации легких или рентгенологическом обследовании), лечение мышьяком триоксидом необходимо временно прекратить и немедленно начать введение высоких доз ГКС (дексаметазон 10 мг в/в 2 раза в сутки), независимо от числа лейкоцитов в периферической крови, на протяжении не менее 3 дней или более до уменьшения выраженности нежелательных явлений. Если это клинически обосновано, рекомендуется также сопутствующая терапия диуретиками. У большинства пациентов при развитии синдрома дифференциации ОПЛ прекращение введения мышьяка триоксида не требуется. Как только признаки и симптомы прекратятся, лечение препаратом Индурокс можно возобновить на уровне 50 % от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. После этого, при отсутствии ухудшения ранее отмеченной токсичности, введение препарата можно возобновить в полной дозировке. В случае повторного появления симптомов токсичности дозу препарата Индурокс следует уменьшить до предыдущей дозировки. Для того чтобы предотвратить развитие синдрома дифференциации ОПЛ во время индукционной терапии, можно вводить преднизолон (0,5 мг/кг/сут в течение всего курса индукционной терапии), начиная с 1 дня применения препарата Индурокс до конца индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированным ОПЛ. Добавлять химиотерапевтические препараты к терапии ГКС не рекомендуется, поскольку опыт одновременного применения химиотерапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

и ГКС у пациентов с синдромом активации лейкоцитов, развившимся на фоне лечения препаратом Индурокс, отсутствует. Данные пострегистрационного применения препарата указывают на то, что схожий симптомокомплекс может развиться у пациентов с другими типами злокачественных новообразований. Контроль состояния таких пациентов и их ведение должны проводиться в соответствии с рекомендациями, изложенными выше.

Изменения на ЭКГ

Применение мышьяка триоксида может приводить к удлинению интервала QT и развитию полной предсердно-желудочковой блокады. Удлинение интервала QT может стать причиной желудочковой тахикардии типа "пируэт" с возможным летальным исходом. Предшествующее терапии использование антибиотиков антрациклинового ряда может повышать риск удлинения интервала QT. Риск развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" зависит от степени удлинения интервала QT, одновременного применения других препаратов, приводящих к удлинению интервала QT (таких как антиаритмические средства классов Ia и III (например, хинидин, амиодарон, соталол, дофетилид), нейролептики (например, тиоридазин), антидепрессанты (например, амитриптилин), некоторые макролиды (например, эритромицин), некоторые антигистаминные средства (например, терфенадин и астемизол), некоторые антибиотики класса хинолонов (например, спарфлоксацин) и другие отдельные лекарственные препараты, при применении которых было описано увеличение интервала QT (например, цизаприд)), от наличия приступа желудочковой тахикардии типа "пируэт" в анамнезе, предшествующего терапии удлинения интервала QT, наличия застойной сердечной недостаточности, применения диуретиков, амфотерицина В или при наличии прочих медицинских состояний, приводящих к гипокалиемии или гипомагниемии. В клинических испытаниях мышьяка триоксида при рецидивирующем/рефрактерном ОПЛ не менее чем у 40 % пациентов наблюдалось увеличение скорректированного интервала QT (QTc) до величины более 500 мсек. Удлинение интервала QTc отмечалось в промежутке между 1-ой и 5-ой неделями от начала терапии мышьяка триоксидом, а затем, к концу 8-ой недели терапии, величина QTc возвращалась к исходной. У одной из пациенток, получавшей терапию множеством лекарственных препаратов, включая амфотерицин В, на фоне применения мышьяка триоксида для индукции ремиссии рецидивирующего ОПЛ отмечалось развитие асимптомной желудочковой тахикардии типа "пируэт". При впервые диагностированном ОПЛ у 15.6 % пациентов наблюдалось удлинение интервала QTc при лечении мышьяка триоксидом в сочетании с ПТРК. У одного пациента с впервые диагностированным ОПЛ индукционная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(УНИКАЛЬНОСТЬ 100%)

терапия была прекращена в силу очень тяжелого удлинения интервала QTc и аномальными показателями электролитов в день 3 индукционной терапии.

Рекомендации по мониторингу ЭКГ и содержания электролитов в плазме крови. До начала терапии препаратом Индурокс следует выполнить ЭКГ в 12-ти отведениях и исследовать содержание электролитов в сыворотке крови (калий, кальций и магний), а также концентрацию креатинина. Выявленные отклонения содержания электролитов должны быть компенсированы, по возможности следует отменить препараты, способные привести к удлинению интервала QT. У пациентов с факторами риска увеличения интервала QTc или риском развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" требуется проведение постоянного ЭКГ-мониторинга. У пациентов с интервалом QTc более 500 мсек до решения вопроса о начале терапии препаратом Индурокс следует принять меры, направленные на коррекцию выявленных нарушений, с повторным измерением QTc в серии нескольких повторных ЭКГ. В период проведения терапии препаратом Индурокс содержание калия должно быть более 4 мэкв/л, а магния - более 1,8 мг/дл. При выявлении у пациента увеличения абсолютного интервала QT более 500 мсек следует провести повторное исследование ЭКГ и предпринять неотложные меры по коррекции сопутствующих факторов риска при их наличии, а также взвесить возможные риски и ожидаемую пользу от продолжения терапии препаратом Индурокс. В случае развития у пациента обморока, учащения сердцебиения или аритмии, его следует госпитализировать с целью проведения постоянного мониторирования деятельности сердца и содержания электролитов в сыворотке крови. Введение препарата Индурокс должно быть временно приостановлено до уменьшения интервала QTc до величины менее 460 мсек, нормализации содержания электролитов, и регресса синкопальных состояний и отклонений со стороны ритма сердца. После восстановления надлежащего состояния пациента лечение следует возобновить на уровне 50 % от предыдущей суточной дозы. Если удлинение QTc не возобновляется в течение 7 дней с момента повторного начала лечения с сокращенной дозой, можно продолжать лечение препаратом Индурокс в дозе 0,11 мг/кг/сутки в течение следующей недели. Если удлинения интервала не происходит, суточную дозу можно повысить снова до 100% от первичной дозы. Данные по влиянию мышьяка триоксида на величину интервала QTc в процессе проведения инфузии отсутствуют. В ходе индукции и консолидации ремиссии ЭКГ обследование следует проводить 2 раза в неделю, а у клинически нестабильных пациентов - еще чаще.

Гепатотоксичность (степень 3 или выше)

У пациентов с впервые диагностированным ОПЛ с низкой или умеренной степенью риска у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

63,2 % развились явления гепатотоксичности 3 или 4 степени в ходе индукционной или консолидирующей терапии мышьяком триоксидом в комбинации с ПТРК. Тем не менее, токсические эффекты самопроизвольно разрешились при временной отмене терапии мышьяком триоксидом и/или ПТРК. Лечение препаратом Индурокс необходимо прекратить до запланированного окончания лечения в любой момент, если у пациента наблюдается гепатотоксичность степени 3 или выше по шкале ОКТ Национального Института Онкологии США. Как только показатели билирубина и/или АСТ и/или щелочной фосфатазы снизятся до уровня в 4 раза менее нормальной верхней границы, следует возобновить лечение препаратом Индурокс на уровне 50 % от предыдущей дозы в течение первых 7 дней. Затем, при отсутствии признаков ухудшения прежней токсичности, следует возобновить введение препарата Индурокс в полной дозе. В случае рецидива гепатотоксичности Индурокс необходимо полностью отменить.

Отсрочки введения очередной дозы и изменение дозы

При выявлении признаков токсичности 3 степени или более по ОКТ Национального института рака, которые имеют возможную связь с терапией препаратом, следует приостановить введение препарата, скорректировать дозу или отменить терапию до ранее запланированного срока окончания терапии.

Лабораторные тесты

В фазу индукции ремиссии содержание электролитов и концентрация глюкозы, а также показатели крови, функции печени, почек и свертывающей системы пациента должны контролироваться не менее 2 раз в неделю, а у клинически нестабильных пациентов – еще чаще, при этом в фазу консолидации ремиссии – не реже 1 раза в неделю.

Нарушения функций почек

Учитывая недостаточное количество данных по применению мышьяка триоксида у пациентов с различной выраженностью почечной недостаточности, при проведении терапии мышьяком триоксидом у пациентов с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность. Малый опыт применения мышьяка триоксида при тяжелой почечной недостаточности не позволяет определить необходимость изменения дозы у таких пациентов. Исследования терапии мышьяком триоксидом у пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Нарушения функций печени

Недостаточно данных о применении мышьяка триоксида у пациентов с различной степенью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

тяжести печеночной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при применении мышьяка триоксида у пациентов с нарушением функции печени. Малый опыт применения мышьяка триоксида при тяжелой печеночной недостаточности не позволяет определить необходимость изменения величины дозировки у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Клинические данные по применению мышьяка триоксида у пациентов пожилого возраста ограничены. Проведение терапии у таких пациентов требует соблюдения осторожности.

Гиперлейкоцитоз

У некоторых пациентов с редицивирующим/рефрактерным ОПЛ терапия мышьяком триоксидом сопровождалась развитием гиперлейкоцитоза (число лейкоцитов не менее 10×10^3/мкл). По всей видимости, отсутствует как взаимосвязь между исходным числом лейкоцитов и вероятностью развития гиперлейкоцитоза, так и корреляция между исходным и максимальным числом лейкоцитов. При терапии гиперлейкоцитоза никогда не применялись дополнительные химиотерапевтические препараты, по мере продолжения терапии мышьяком триоксидом нежелательное явление регрессировало. В фазу консолидации ремиссии число лейкоцитов было ниже, чем в индукционной фазе терапии (менее 10×10^3/мкл), за исключением одного пациента, у которого в фазе консолидации число лейкоцитов составило 22×10^3/мкл. Развитие лейкоцитоза отмечалось у 20 (50 %) пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ; в то же время у всех пациентов число лейкоцитов к моменту наступления костномозговой ремиссии снизилось или нормализовалось, поэтому применение цитотоксических химиотерапевтических препаратов или лейкофереза не потребовалось. У 35 из 74 (47 %) пациентов с впервые диагностированным ОПЛ низкого или умеренного риска лейкоцитоз развивался в фазе индукционной терапии. Однако все случаи были успешно излечены при помощи гидроксикарбамида. Пациентам со стойким лейкоцитозом после начала терапии следует вводить гидроксикарбамид. Гидроксикарбамид следует продолжать вводить в указанной дозе для поддержания количества белых кровяных телец в крови на уровне $\leq 10 \times 10^3$/мкл, а затем постепенно снижать.

Рекомендации для начала введения гидроксикарбамида:	
Количество лейкоцитов	Гидроксикарбамид
$10 – 50 \times 10^3$/мкл	500 мг четыре раза в день
$> 50 \times 10^3$/мкл	1000 мг четыре раза в день

Энцефалопатия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Сообщалось о случаях энцефалопатии при лечении триоксидом мышьяка. Сообщалось о возникновении Энцефалопатии Вернике у пациентов с дефицитом витамина В1 после начала лечения триоксидом мышьяка. Пациентов с риском дефицита витамина В1 следует тщательно контролировать на предмет возникновения симптомов энцефалопатии после начала лечения. Некоторые пациенты выздоравливали после приема витамина В1.

Развитие другого первичного злокачественного новообразования

Действующее вещество лекарственного препарата Индурокс – мышьяка триоксид, является канцерогеном для человека. Необходимо контролировать развитие злокачественных новообразований.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Надлежащим образом организованных исследований фармакокинетических взаимодействий между мышьяком триоксидом и другими лекарственными препаратами не проводилось.

При применении мышьяка триоксида возможно увеличение интервала QT/QTc, были описаны случаи развития желудочковой тахикардии типа "пируэт" и полной поперечной блокады сердца. Риск желудочковой тахикардии типа "пируэт" выше у лиц, получающих или получавших ранее лекарственные препараты, способствующие развитию гипокалиемии или гипомагниемии, такие как диуретики или амфотерицин В. При применении мышьяка триоксида у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, приводящими к увеличению интервала QT/QTc, такими как антибиотики из группы макролидов или нейролептик тиоридазин, а также лекарственными препаратами, способными вызывать гипокалиемию или гипомагниемию, рекомендуется соблюдать осторожность.

Влияние мышьяка триоксида на эффективность других лекарственных препаратов неизвестно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания.

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0004)

Нет данных о применении препарата Индурокс у беременных женщин. Препарат Индурокс противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Мышьяк выделяется с грудным молоком. Учитывая высокий риск развития серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом Индурокс у новорожденных, грудное вскармливание должно быть прекращено перед началом терапии и не должно возобновляться до ее завершения.

Фертильность

Клинических исследований влияния препарата Индурокс на фертильность не проводилось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с возможностью развития головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе клинических исследований нежелательные реакции, связанные с терапией, соответствующие 3 и 4 степени тяжести по общим критериям токсичности (ОКТ), наблюдались у 37 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ. Наиболее частыми реакциями являлись гипергликемия, гипокалиемия, нейтропения и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). По результатам анализов периферической крови лейкоцитоз был отмечен у 50 % пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ. Серьезные нежелательные реакции в данной популяции больных были частыми (1 – 10 %) и хорошо прогнозируемыми. К данным серьезным реакциям, связанным с терапией мышьяком триоксидом, относились синдром дифференциации ОПЛ (3 пациента), лейкоцитоз (3 пациента), удлинение интервала QT (4 пациента, в 1 случае с желудочковой тахикардией типа "пируэт"), фибрилляция/трепетание предсердий (1 пациент), гипергликемия (2 пациента), а также разнообразные серьезные нежелательные реакции, связанные с кровотечением, инфекционным осложнением, болевым синдромом, диареей, тошнотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В большинстве случаев отмечалась тенденция к уменьшению частоты ассоциированных с терапией нежелательных явлений с течением времени у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ, вероятно, за счет подавления основного патологического процесса. Для пациентов была характерна более хорошая переносимость препарата в фазу консолидации и поддержания ремиссии с менее выраженной токсичностью терапии, чем в индукционную фазу. Возможно, это происходит за счет того, что в индукционную фазу за ассоциированные с терапией нежелательные явления принимаются осложнения основного заболевания, а также за счет применения множества лекарственных препаратов, необходимых для контроля симптомов заболевания и осложнений.

Табличное резюме нежелательных реакций

В клинических испытаниях и/или в ходе пострегистрационного применения препарата при рецидиве ОПЛ сообщалось о развитии следующих нежелательных явлений. В таблице 1 ниже представлены нежелательные явления, наблюдавшиеся у 52 пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ОПЛ, принимавших участие в клинических испытаниях мышьяка триоксида. Частота нежелательных явлений определяется как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <l/10); нечасто (≥l/1000, но <1/100); неизвестно (частота не может быть рассчитана с учетом имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные явления при рецидиве ОПЛ.

Системно-органный класс	**Все степени ОКТ**	**Степень 3 и выше ОКТ**
Инфекции и инвазии		
Опоясывающий герпес	Часто	Неизвестно
Сепсис	Неизвестно	Неизвестно
Пневмония	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Фебрильная нейтропения	Часто	Часто
Лейкоцитоз	Часто	Часто
Нейтропения	Часто	Часто
Панцитопения	Часто	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Часто
Анемия	Часто	Неизвестно
Лейкопения	Неизвестно	Неизвестно
Лимфопения	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения метаболизма и питания		
Гипергликемия	Очень часто	Очень часто
Гипокалиемия	Очень часто	Очень часто
Гипомагниемия	Очень часто	Часто
Гипернатриемия	Часто	Часто
Кетоацидоз	Часто	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Гипермагниемия	Часто	Неизвестно
Дегидратация	Неизвестно	Неизвестно
Задержка жидкости	Неизвестно	Неизвестно
Психические нарушения		
Спутанность сознания	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Парестезии	Очень часто	Часто
Головокружение	Очень часто	Неизвестно
Головная боль	Очень часто	Неизвестно
Судороги	Часто	Неизвестно
Энцефалопатия, энцефалопатия Вернике	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Тахикардия	Очень часто	Часто
Перикардиальный выпот	Часто	Часто
Желудочковые экстрасистолы	Часто	Неизвестно
Сердечная недостаточность	Неизвестно	Неизвестно
Желудочковая тахикардия	Неизвестно	Неизвестно
Васкулит	Часто	Часто
Снижение артериального давления	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Синдром дифференциации	Очень часто	Очень часто
Одышка	Очень часто	Часто
Гипоксия	Часто	Часто
Плевральный выпот	Часто	Часто
Плевральная боль	Часто	Часто
Альвеолярное легочное кровотечение	Часто	Часто
Пневмонит	Неизвестно	Неизвестно
Желудочно-кишечные нарушения		
Диарея	Очень часто	Часто
Рвота	Очень часто	Неизвестно
Тошнота	Очень часто	Неизвестно
Абдоминальная боль	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Кожный зуд	Очень часто	Неизвестно
Кожная сыпь	Очень часто	Неизвестно
Эритема	Часто	Часто
Отек лица	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Миалгия	Очень часто	Часто
Артралгия	Часто	Часто
Боль в костях	Часто	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Почечная недостаточность	Часто	Неизвестно
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Гипертермия	Очень часто	Часто
Боль	Очень часто	Часто
Утомляемость	Очень часто	Неизвестно
Отеки	Очень часто	Неизвестно
Боль в груди	Часто	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Озноб	Часто	Неизвестно
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Часто
Электрокардиографические (ЭКГ) признаки удлинения интервала QT	Очень часто	Часто
Гипербилирубинемия	Часто	Часто
Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Часто	Неизвестно
Увеличение массы тела	Часто	Неизвестно
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)*	Неизвестно*	Неизвестно*

** В исследовании, проведенном CALGB (группой Б по исследованию рака и лейкоза, США), у 2 из 200 пациентов, получавших терапию мышьяка триоксидом для консолидации ремиссии (цикл 1 и цикл 2), отмечалось повышение ГГТ не менее 3 степени, в то время как в контрольной группе случаи повышения ГГТ отсутствовали.*

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром дифференциации

В исследовании терапии ОПЛ у 14 из 52 пациентов с рецидивом ОПЛ применение мышьяка триоксида сопровождалось развитием одного или более симптомов синдрома дифференциации ОПЛ, характеризующегося повышением температуры тела, одышкой, увеличением массы тела, образованием легочных инфильтратов, а также плеврального или перикардиального выпота в сочетании с лейкоцитозом или без него. У 27 пациентов в стадии индукции ремиссии отмечался лейкоцитоз (число лейкоцитов не менее 10 x 10^3/мкл), причем у 4 из них число лейкоцитов было более 100000/мкл. Исходное число лейкоцитов не оказывало влияния на развитие лейкоцитоза в ходе проведения исследования, а выраженность лейкоцитоза в фазу консолидации ремиссии была меньше, чем в ходе индукционной фазы. В указанных исследованиях химиотерапевтические средства для лечения лейкоцитоза не применялись. Лекарственные препараты, применяемые обычно для снижения числа лейкоцитов, зачастую приводят к нарастанию признаков токсичности, ассоциированных с лейкоцитозом. Эффективность стандартных подходов подтверждена не была. Один из пациентов, получавших терапию препаратом, скончался в результате инфаркта головного мозга, обусловленного лейкоцитозом на фоне применения химиотерапевтических препаратов для снижения числа лейкоцитов. При развитии лейкоцитоза рекомендуется наблюдение за состоянием пациента с проведением каких- либо вмешательств в исключительных случаях.

У пациентов с впервые диагностированным ОПЛ с низким или умеренным риском, синдром

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

дифференциации наблюдался в 19 %, включая 5 тяжелых случаев.

В исследованиях при рецидиве ОПЛ смертность от кровотечений, ассоциированных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, была очень высокой (более 10%), что согласуется с данными по ранней смертности, приводимыми в литературе.

В ходе пострегистрационного применения о случаях синдрома дифференциации и о синдроме ретиноевой кислоты, сообщается при лечении мышьяком триоксидом иных злокачественных заболеваний (кроме ОПЛ).

Удлинение интервала QT

Применение мышьяка триоксида может привести к удлинению интервала QT. Увеличение интервала QT может быть ассоциировано с развитием желудочковой тахикардии типа "пируэт" и возможным летальным исходом. Факторами риска возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" являются выраженность удлинения интервала QT, сопутствующее применение лекарственных препаратов, приводящих к увеличению продолжительности интервала QT, наличие эпизода желудочковой тахикардии типа "пируэт" в анамнезе, существующее до начала терапии удлинение интервала QT, застойная сердечная недостаточность, применение калий-несберегающих диуретиков или другие медицинские состояния, приводящие к развитию гипокалиемии или гипомагниемии. У одной пациентки (получавшей терапию с одновременным применением многочисленных лекарственных препаратов, включая амфотерицин В) в фазу индукции ремиссии рецидивирующего ОПЛ на фоне применения мышьяка триоксида отмечалось развитие асимптомного приступа желудочковой тахикардии типа "пируэт". В фазе консолидации ремиссии терапия была продолжена в отсутствии каких-либо признаков удлинения интервала QT. У 15,6 % пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском, удлинение интервала QTc наблюдалось. Одному пациенту пришлось прекратить индукционную терапию из-за тяжелого удлинения интервала QTc и аномальных показателей электролитов на 3 день.

Гепатотоксичность (3 – 4 степени)

У 63,2% пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском, развились токсические проявления в области печени 3 или 4 степени во время индукции или консолидации при введении мышьяка триоксида в сочетании с ПТРК. Однако токсические эффекты прекратились при временном прекращении введения мышьяка триоксида и/или ПТРК.

Гематологическая токсичность и токсичность для желудочно-кишечного тракта

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

У пациентов, с впервые диагностированным ОПЛ с низким и умеренным риском имели место токсичность для желудочно-кишечного тракта, нейтропения 3-4 степени и тромбоцитопения 3-4 степени. Тем не менее, эти явления были менее частыми у пациентов, получавших мышьяка триоксид + ПТРК по сравнению с пациентами, получавшими ПТРК + химиотерапию

Периферическая полинейропатия

Периферическая полинейропатия, характеризующаяся парестезией/дизестезией, относится к известным эффектам терапии препаратами мышьяка. В клиническом исследовании только 2 пациента с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ прекратили терапию на ранних сроках по причине данного нежелательного явления, а один из них далее продолжил терапию мышьяком триоксидом в рамках последующего протокола. Симптомы, которые могут иметь взаимосвязь с полиневропатией, отмечались у 44% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОПЛ; в большинстве случаев указанные проявления имели легкую или умеренную выраженность, или регрессировали после прекращения введения мышьяка триоксида.

В пострегистрационном периоде при лечении мышьяком триоксидом отличных от ОПЛ злокачественных новообразований были отмечены случаи развития синдрома дифференциации, подобного «Синдрому ретиноевой кислоты» (СРК).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor. gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor,gov.ru

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РБ 0004)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Тел.: +7 (717) 278-98-28;

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: https://www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14;

Факс: +375 (17) 242 00 29;

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: https://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

При появлении выраженных симптомов острой мышьяковой интоксикации (например, судорожных приступов, мышечной слабости и спутанности сознания), терапию препаратом Индурокс следует немедленно прекратить.

Лечение

При передозировке рекомендуется проведении хелатной терапии пеницилламином в суточной дозе не более 1 г/сут. Продолжительность терапии пеницилламином зависит от концентрации мышьяка при лабораторном исследовании мочи. В случае невозможности лечения пациента препаратами для приема внутрь, необходимо применить внутримышечное введение димеркапрола в дозе 3 мг/кг каждые 4 часа до исчезновения острых признаков интоксикации, имеющих угрожающий жизни характер. Затем пациенту следует применить пеницилламин в суточной дозе не более 1 г/сут. При наличии коагулопатии рекомендуется прием внутрь хелатного соединения сукцимера (димеркаптоянтарной кислоты) в дозе 10 мг/кг или 350 мг/м^2 каждые 8 часов в течение 5 суток или каждые 12 часов в течение 2 недель. У пациентов с тяжелой острой интоксикацией мышьяком следует решить вопрос о проведении диализа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX27

Механизм действия

Препарат Индурокс - противоопухолевое средство. В опытах *in vitro* мышьяка триоксид вызывает морфологические изменения и апоптоз, характеризующийся фрагментацией дезоксирибонуклеиновой кислоты в промиелоцитарных лейкемических клетках человека линии NB4. Кроме того, мышьяка триоксид приводит к повреждению или деградации химерного белка промиелоцитарного лейкоза/альфа-рецептора ретиноевой кислоты (PML/RAR-альфа). Мышьяка триоксид эффективен для индукции и консолидации ремиссии у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). При применении у пациентов с резистентностью к ретиноидам и химиотерапевтическим препаратам отмечаются высокие показатели полной ремиссии (визуальное отсутствие лейкемических клеток в костном мозге и восстановление числа тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови), конверсия в нормальный генотип (отсутствие транслокации t(15;17)) и отрицательный результат исследования на наличие химерного белка PML/RAR-альфа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Непосредственно при добавлении неорганического лиофилизированного мышьяка триоксида в жидкую среду происходит его гидролиз с образованием мышьяковистой кислоты (As^{3+}). As^{3+} является фармакологически активной составляющей мышьяка триоксида.

Распределение

As^{3+} имеет большой (более 400 л) объем распределения (Vd), что указывает на значительное распределение этого элемента в тканях с минимальной выраженностью связывания с белками плазмы крови. Кроме того, величина Vd имеет зависимость от массы тела, увеличиваясь с ростом массы тела. В целом мышьяк преимущественно накапливается в печени, почках и сердце, и в меньшей степени – в легких, волосах и ногтях.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 8604)

Метаболизм мышьяка триоксида преимущественно происходит в печени и включает окисление As^{3+}, являющегося активной производной мышьяка триоксида, до мышьяковой кислоты (As^{5+}), а также окислительное метилирование при участии метилтрансферазы до монометиларсоновой кислоты ($ММА^{5+}$) и диметиларсоновой кислоты ($ДМА^{5+}$). Концентрация пятивалентных метаболитов $ММА^{5+}$ и $ДМА^{5+}$ в плазме крови нарастает медленно (в плазме крови они появляются через 10-24 часа после первого введения мышьяка триоксида), однако, принимая во внимание более длительный период полувыведения ($T_{½}$), при повторном введении препарата кумуляция их выражена сильнее, чем у As^{3+}. Степень кумуляции данных метаболитов зависит от режима дозирования. По сравнению с однократным введением при повторном применении препарата степень кумуляции увеличивается приблизительно в 1,4 - 8 раз. Концентрация As^{5+} в плазме крови относительно низкая.

Биокаталитические исследования *in vitro* с использованием микросомальных гепатоцитов человека показали, что мышьяка триоксид не обладает ингибирующим действием в отношении большинства изоферментов системы цитохрома P_{450}, включая изоферменты 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Считается, что лекарственные препараты, являющиеся субстратами данных изоферментов системы цитохрома P_{450}, не вступают в межлекарственные взаимодействия с препаратом Индурокс.

Элиминация

Приблизительно 15% от введенной дозы препарата Индурокс экскретируется с мочой в виде неизмененного As^{3+}. Метилированные метаболиты As^{3+} ($ММА^{5+}$ и $ДМА^{5+}$) преимущественно выделяются почками. Снижение плазменной концентрации As^{3+} по сравнению с максимальной концентрацией (C_{max}) происходит двухфазно, средний терминальный $T_{½}$ составляет 10 – 14 ч. Общий клиренс As^{3+} при однократном введении препарата в дозе 7 – 32 мг (дозировка 0,15 мг/кг) составляет 49 л/ч, а почечный клиренс – 9 л/ч. Величина клиренса не зависит от массы тела пациента или величины введенной дозы (в диапазоне исследованных доз). Средние расчетные значения терминальных периодов полувыведения метаболитов As^{3+} составляют 32 часа и 70 часов соответственно.

Почечная недостаточность

Плазменный клиренс As^{3+} у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 50 – 80 мл/мин) и умеренной (КК 30 – 49 мл/мин) почечной недостаточностью не был нарушен. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) клиренс As^{3+} был на 40 % ниже,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Отмечается тенденция к большему системному воздействию метаболитов As^{3+} у пациентов с нарушением функции почек; клиническая значимость данного эффекта не известна, однако увеличения токсического действия отмечено не было.

Нарушение функций печени

Данные исследования фармакокинетики у пациентов с печеночно-клеточным раком, имевших легкую или умеренную недостаточность функции печени, указывают на то, что кумуляция As^{3+} и As^{5+} при проведении инфузии препарата два раза в неделю отсутствует. Анализ площади под кривой «концентрация-время» (AUC), нормализованных по дозе (выраженной в мг), показал, что четкая закономерность между ухудшением печеночных функций и увеличением системного воздействия As^{3+}, As^{5+}, MMA^{5+} и $ДМА^{5+}$ отсутствовала.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

При однократном введении препарата в дозах от 7 до 32 мг (из расчета 0,15 мг/кг), системное воздействие (AUC) характеризовалось линейными свойствами. Снижение концентрации As^{3+} по сравнению с C_{max} происходило двухфазно и характеризовалось первоначальной быстрой фазой распределения с последующей медленной фазой терминального выведения. По сравнению с однократной инфузией препарата, при применении в дозе 0,15 мг/кг ежедневно или два раза в неделю кумуляция As^{3+} увеличивалась приблизительно в 2 раза. Выраженность указанной кумуляции была несколько выше ожидаемой, исходя из результатов, полученных при однократном введении препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид;

1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH);

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл во флакон из прозрачного бесцветного стекла тип I вместимостью 10 мл, укупоренный темно-серой хлорбутиловой пробкой с тефлоновым покрытием и обжатый алюминиевым колпачком со съемной пластиковой крышкой. На флакон наносится этикетка.

По 10 флаконов в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для в/в инфузии

Учитывая отсутствие консерванта в составе препарата Индурокс, при обращении с ним требуется строгое соблюдение правил асептики.

Препарат Индурокс разводят 5 % раствором декстрозы для инъекций с концентрацией 50 мг/мл или 0,9% раствором натрия хлорида объемом от 100 до 250 мл. Препарат Индурокс, который содержится в одном флаконе, используется для приготовления раствора для одной инфузии. Неиспользованную часть препарата каждого флакона нельзя хранить до следующего применения, её утилизируют надлежащим образом.

Препарат Индурокс нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или вводить одновременно с другими препаратами через одну систему для в/в инфузий. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Все растворы для парентерального введения перед применением необходимо проверить на наличие твердых примесей и изменение окраски. При наличии инородных твердых частиц применение препарата запрещается. С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для в/в инфузий должен быть введен немедленно.

Утилизация

Неиспользуемая часть препарата, а также все предметы, которые с ним контактировали, и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.09.2025 № 23431
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

другие отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Нова Фарм»

Адрес: 115230, г.Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок.помещ. iiv,ком./офис 5/2

Тел.: +7 (916) 852-45-07

Электронная почта: info@nvpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, Казахстан, Беларусь

ООО «Нова Фарм»

Адрес: 115230, г.Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок.помещ. iiv,ком./офис 5/2

Тел.: +7 (916) 852-45-07

Электронная почта: info@nvpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Индурокс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/