



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ
У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Дніпро, пл.Соборна,4, к. 601-605, 49005, тел. (066)3454171
E-mail: dls.dp@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37070665

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

16.02.2024

№ 6976/24/04П

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**таблетки кишковорозчинні по 500 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1202782**

Кількість ввезеного лікарського засобу 1915

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Товариство з обмеженою відповідальністю "БадМ", ідент. код:
31816235**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові
фізичної особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової
картки платника податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 15.02.2024 № 07-01/324/8.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В. о. начальника Державної служби з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками у Дніпропетровській
області

(посадова особа державного контролю)



Марія БРЕЗІЦЬКА

(підпис)

(ініціали та прізвище)



Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	NEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetonine/500 мг адеметоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1202782 19584 packs/yp.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	23.06.2023 19/09/2023
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	23.06.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.aM-150/2022 del 11/11/2022
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	499 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметоніну (ВЕРХ)	60-75%	69 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,5 %

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 11 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 101 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	0,21 % 0,4 % 0,12 % 0,00 % 0,2 % 0,00 % 0,0 % 1.0 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	≤ 10³ CFU/g/ КУО/г ≤ 10² CFU/g/ КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г	0 CFU/g/ КУО/г 0 CFU/g/ КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г
*Current edition / Чинне видання ** Tested first 10 commercial batches, then - not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10 комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік		
12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи

		упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Valeria Ruggeri Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	<i>Valeria Ruggeri</i> 19 SEP 2023
16.	Date of signature/ Дата підпису	19.09.2023





ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 363-06-50
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

ВИСНОВОК про якість ввезеного в Україну лікарського засобу

21.02.2024

№ 6211/24/10

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)
таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1206674**

Кількість ввезеного лікарського засобу 18900

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

Спільне українсько-єстонське підприємство у формі товариства з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код: 21642228

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 20.02.2024 № 0127/7.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з **дотриманням** вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.



(Signature)
(підпис)

Анна КЛЮЄВА

(ініціали та прізвище)



Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetionine/500 мг адеметіоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1206674 19104 packs/уп.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	27.07.2023 28.09.2023
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	27.07.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.aM-150/2022 del 11/11/2022
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметіоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметіоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	485 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметіоніну (ВЕРХ)	60-75%	70 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,9 %



Вх.анн 191505 09.02.24

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 12 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 101 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	 ≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	 0,15 % 0,4 % 0,08 % 0,00 % 0,3 % 0,00 % 0,0 % 0,9 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	 ≤ 10 ³ CFU/g/ КҮО/г ≤ 10 ² CFU/g/ КҮО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г	Not tested / Не тестувалось

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10 комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи



		упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Valeria Ruggeri Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	<i>Valeria Ruggeri 28 Sep 2023</i>
16.	Date of signature/ Дата підпису	28.09.2023





**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 363-06-50
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

21.03.2024

№ 11924/24/10

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1219677**

Кількість ввезеного лікарського засобу 3921

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Спільне українсько-естонське підприємство у формі товариства
з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код:
21642228**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника
податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 21.03.2024 № 0528/6.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.



(підпис)

Віктор СТЕФКІВСЬКИЙ
(ініціали та прізвище)

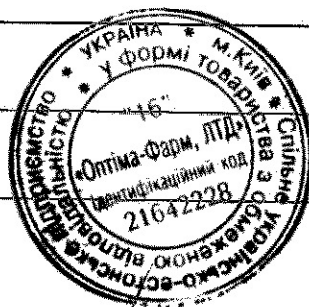


Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetionine/500 мг адеметіоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1219677 9,663 packs/уп.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	08.11.2023 19.12.2023
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	08.11.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.аМ # 150/2022 del 11/11/2022
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметіоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметіоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	499 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметіоніну (ВЕРХ)	60-75%	69 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,5 %



Вх.анн 234005 040524 Ж

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 12 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 101 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	0,19 % 0,6% 0,13 % 0,00 % 0,2 % 0,00 % 0,0 % 1,1 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: TAMC/ Загальне число аеробних мікроорганізмів TYMC/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	≤ 10 ³ CFU/g/ KYO/r ≤ 10 ² CFU/g/ KYO/r absent/1 g/ Відсутні/1 г	Not tested / Не тестувалось

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10 комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи



		упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	<i>Annalisa Letizia 28-Dec-2023</i>
16.	Date of signature/ Дата підпису	19.12.2023





ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 363-06-50
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

ВИСНОВОК про якість ввезеного в Україну лікарського засобу

21.03.2024

№ 11925/24/10

ГЕНТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)
таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № 1219678

Кількість ввезеного лікарського засобу 3463

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

Спільне українсько-естонське підприємство у формі товариства з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код: 21642228

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 21.03.2024 № 0528/7.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з **дотриманням** вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.



[Signature]
(підпис)

Віктор СТЕФКІВСЬКИЙ

(ініціали та прізвище)



Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetionine/500 мг адеметіоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1219678 19296 packs/уп.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	08.11.2023 20.12.2023
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	08.11.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.аМ-159/2023 del 01/12/2023
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметіоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметіоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	498 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметіоніну (ВЕРХ)	60-75%	68 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,7 %



Disintegration Eur.Ph.* Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 12 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 102 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	0,21 % 0,6 % 0,15 % 0,00 % 0,2 % 0,00 % 0,0 % 1,1 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.* Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	≤ 10 ³ CFU/g/ KYO/r ≤ 10 ² CFU/g/ KYO/r absent/1 g/ Відсутні/1 г	0 CFU/g 0 CFU/g None detected

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10 комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію



		препарату вироблено (включаючи упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	<i>Annalisa Letizia</i> 26 Feb 2024
16.	Date of signature/ Дата підпису	16.02.2024





**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ
У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Дніпро, пл.Соборна,4, к. 601-605, 49005, тел. (066)3454171
E-mail: dls.dp@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37070665

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

19.06.2024

№ 30502/24/04

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)
**таблетки кишковорозчинні по 500 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1228064**

Кількість ввезеного лікарського засобу **9792**

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Товариство з обмеженою відповідальністю "БадМ", ідент. код:
31816235**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові
фізичної особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової
картки платника податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від **14.06.2024 № 07-01/1518/1.**

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
ДОТРИМАННЯМ вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В. о. начальника Державної служби з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками у Дніпропетровській
області

(посадова особа органу державного контролю)



(підпис)



Марія БРЕЗЦЬКА

(ініціали та прізвище)

Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	NEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetonine/500 мг адеметоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1228064 9792 packs/yn.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	19.12.2023 04.03.2024
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	19.12.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.аМ-27/2024 del 12/02/2024
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/ Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no halfrines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шалошки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	490 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметоніну (ВЕРХ)	60-75%	68 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напіvmікрометодом)	≤ 2,5%	1,5 %

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 11 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 102 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	0,20 % 0,5 % 0,11 % 0,00 % 0,2 % 0,00 % 0,0 % 1,0 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.* Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	≤ 10 ³ CFU/g/ КУО/г ≤ 10 ² CFU/g/ КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г	Not tested / Не тестувалось

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10
комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи



		упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia 04.03.2024
16.	Date of signature/ Дата підпису	04.03.2024



ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ГЕПТРАЛ®
(HEPTRAL®)

Склад:

діюча речовина: адеметіонін;

1 таблетка містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, метакрилатний сополімер (тип А), поліетиленгліколь 6000, полісорбати, емульсія симетикону, натрію гідроксид, тальк.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, від білого до жовтуватого кольору, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їхні похідні. Код АТХ А16А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Адеметіонін, або S-аденозил-L-метіонін, є похідною амінокислоти метіоніну. S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін) – натуральна амінокислота, що присутня практично у всіх тканинах і рідких середовищах організму. Адеметіонін, перш за все, діє як коензим та донор метильної групи у реакціях трансметилування, що є невід'ємним метаболічним процесом у людини і у тварин. Перенесення метильних груп (трансметилування) також є невід'ємним метаболічним процесом при будівництві подвійного фосфоліпідного шару у мембранах клітин та сприяє текучості мембран. Адеметіонін здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Процес трансметилування за участю адеметіоніну є ключовим в утворенні нейромедiatorів центральної нервової системи, включаючи катехоламіни (допамін, норадреналін, адреналін), серотонін, мелатонін та гістамін.

Адеметіонін також є попередником в утворенні фізіологічних сульфурованих (тіолових) сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.) у реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Адеметіонін підвищує рівень печінкового глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу. Фолієва кислота (фолати) та вітамін В₁₂ є невід'ємними конутрієнтами у процесах метаболізму та відновлення адеметіоніну.

Внутрішньопечінковий холестаз.

Внутрішньопечінковий холестаз може бути одним з ускладнень гострих та хронічних захворювань печінки і може проявлятися незалежно від їхньої етіології. Цей патологічний стан характеризується зменшенням секреції жовчі гепатоцитами, що призводить до накопичення у крові речовин, які зазвичай виводяться за допомогою жовчі, зокрема білірубіну, солей жовчних кислот та ензимів.

Застосування адеметіоніну дає змогу подолати блокування обміну (перетворення метіоніну на адеметіонін), спричинене зменшенням активності ензиму адеметіонін-синтетази. Таким чином відновлюються фізіологічні механізми, які перешкоджають появі холестаза. За допомогою

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доषе

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доषе

А. М. М. М. М. М.

А. М. М. М. М. М.

різних експериментальних досліджень було виявлено, що антихолестатичний ефект адеметіоніну забезпечується завдяки: 1) відновленню мікротекучості цитоплазматичних мембран шляхом адеметіонінзалежного синтезу мембранних фосфоліпідів (зменшення відношення холестерин/фосфоліпіди) та 2) подоланню метаболічного блокування процесу транссульфурування та, відповідно, відновленню синтезу тіолових груп, які беруть участь в ендогенних процесах детоксикації.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після внутрішньовенного введення фармакокінетичний профіль адеметіоніну є біекспоненціальним та складається з фази швидкого вираженого розподілу у тканинах та фази кінцевої елімінації із періодом напіввиведення близько 1,5 години. Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні є майже повною (96 %), максимальна плазматична концентрація досягається приблизно через 45 хв після застосування. Після перорального застосування кишковорозчинних таблеток адеметіоніну максимальна плазматична концентрація є дозозалежною, становить 0,5–1 мг/л та досягається через 3–5 годин після прийому разової дози від 400 мг до 1000 мг. Плазматична концентрація знижується до початкового значення протягом 24 годин. Біодоступність після перорального застосування підвищується, якщо адеметіонін застосовується між прийомами їжі. При пероральному застосуванні таблетки абсорбуються у кишечнику та значно підвищують плазматичну концентрацію адеметіоніну. Дослідження на тваринах за допомогою ізотопних методів підтвердили, що пероральне застосування адеметіоніну стимулює утворення метильованих сполук у печінці. Також було підтверджено, що засвоєння адеметіоніну організмом відбувається типовими метаболічними шляхами, характерними для ендогенної сполуки (трансметилування, транссульфурування, декарбоксилювання тощо).

Розподіл. Об'єм розподілу становить 0,41 та 0,44 л/кг для доз адеметіоніну 100 мг та 500 мг відповідно. Зв'язування з білками сироватки крові незначне і становить $\leq 5\%$.

Метаболізм. Реакції, які продукують, засвоюють та регенерують адеметіонін, називаються циклом адеметіоніну. На першому етапі цього циклу адеметіонінзалежні метилази використовують адеметіонін як субстрат для продукції S-аденозил-гомоцистеїну, який потім гідролізується до гомоцистеїну та аденозину за допомогою S-аденозил-гомоцистеїн-гідролази. Гомоцистеїн, у свою чергу, піддається зворотній трансформації до метіоніну шляхом переносу метильної групи від 5-метилтетрагідрофолату. Зрештою, метіонін може перетворитися в адеметіонін, завершуючи цикл.

Виведення. У радіоізотопних дослідженнях при пероральному застосуванні радіоактивно міченого (метил ^{14}C) адеметіоніну у здорових добровольців виведення із сечею радіоактивної речовини становило $15,5 \pm 1,5\%$ через 48 годин та виведення із фекаліями становило $23,5 \pm 3,5\%$ через 72 години, при цьому у стійких пулах залишалось інкорпоровано близько 60 % речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаз у вагітних.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»).

Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Через це, хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними



реєстраційного дос'є 2

реєстраційного дос'є

інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну.

Оскільки недостатність вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В₁₂ та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. У разі неможливості проведення зазначених досліджень пацієнтам з групи ризику рекомендується застосування вітаміну В₁₂ та/або фолієвої кислоти (фолатів) згідно з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів (див. «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Метаболізм»).

Цей препарат не призначається для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження стосовно пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами.

Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном.

Опубліковано одне повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча можливість взаємодії припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з депресією зазвичай знаходяться у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного спостереження та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування.

Були повідомлення про короткотривалу появу або посилення відчуття тривоги у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У більшості випадків у перериванні терапії не було необхідності. Іноді відчуття тривоги зникало після зменшення дозування або припинення терапії.

Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну.

Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові.

Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю.

Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки.

Пацієнти літнього віку.

Клінічні дослідження адеметіоніну не включали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб установити, чи є різниця у відповіді на лікування порівняно із молодшими пацієнтами. На основі наявного клінічного досвіду не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Загалом, підбір дози для пацієнтів літнього віку необхідно здійснювати обережно, зазвичай, розпочинаючи з найменшої

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

рекомендованої дози, враховуючи збільшену частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, наявність супутніх патологічних станів та застосування інших лікарських засобів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності.

У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У деяких пацієнтів при застосуванні адеметіоніну може виникнути запаморочення. Пацієнтам слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами до того часу, поки не буде цілковитої впевненості, що терапія адеметіоніном не впливає на їхню здатність виконувати зазначені види діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату (застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником) з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки препарату Гептрал® покриті спеціальною оболонкою, що розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі.

Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування.

Початкова терапія

Перорально (всередину): рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг.

Підтримуюча терапія

Застосовувати перорально (всередину) 800–1600 мг/добу.

Індивідуальна початкова та підтримуюча доза повинна визначатись лікарем залежно від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних дозувальних форм препарату в обігу.

Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Діти.

Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені.

Передозування.

Випадки передозування адеметіоніном спостерігалися рідко. При передозуванні лікарі мають звертатися до місцевих токсикологічних центрів. Загалом, рекомендований нагляд за пацієнтом та застосування підтримуючого лікування.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували близько 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту.

Про нижченаведені побічні реакції повідомлялося з вказаною частотою в ході клінічних досліджень застосування адеметіоніну (n=1922), а також у спонтанних повідомленнях. Побічні реакції класифіковано за системами органів (згідно з MedDRA) та за частотою виникнення:

Адеметіонін

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$).

Шлунково-кишкові розлади: часті – біль у животі, діарея, нудота; нечасті – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідкі – здуття живота.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часті – астенія; нечасті – набряк, гіпертермія, озноб*, реакції у місці введення*¹, некроз у місці введення*¹; рідкі – нездужання.

Порушення з боку імунної системи: нечасті – гіперчутливість*, анафілактоїдні реакції* або анафілактичні реакції (наприклад гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія))*.

Інфекції та інвазії: нечасті – інфекції сечовивідних шляхів.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасті – артралгія, м'язові судоми.

Розлади з боку нервової системи: часті – головний біль; нечасті – запаморочення, парестезії, дисгевзія*.

Психічні розлади: часті – тривога, безсоння; нечасті – ажитація, сплутаність свідомості.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасті – набряк гортані*.

Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – свербіж; нечасті – гіпергідроз, ангіоневротичний набряк*, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема)*.

Судинні розлади: нечасті – припливи, гіпотензія, флебіт.

Рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку у пацієнтів з депресивними розладами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Побічні реакції зі спонтанних повідомлень, про які частіше відомо зі спонтанних повідомлень або які не спостерігались у ході клінічних досліджень, класифіковані за частотою виникнення «нечасті» з огляду на те, що верхня межа 95 % довірчого інтервалу для очікуваної частоти не перевищує 3/X, де X=1922 (загальна кількість добровольців у клінічних дослідженнях).

¹Стосується ін'єкційної форми препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальному блістері у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аббві С.р.л., Італія/AbbVie S.p.A., Italy.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія/S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy.

Дата останнього перегляду.

У разі виникнення будь-яких побічних реакцій під час застосування препарату або претензій на якість препарату просимо повідомляти в компанію ТОВ «Абботт Україна» за телефоном: +38 044-498-60-80 або e-mail: pv.ukraine@abbott.com.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Текст узгоджено.
08.12.2020

Підпис



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ
У ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Дніпро, пл.Соборна,4, к. 601-605, 49005, тел. (066)3454171
E-mail: dls.dp@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37070665

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

28.06.2024

№ 33169/24/04П

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)
**таблетки кишковорозчинні по 500 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1222474**

Кількість ввезеного лікарського засобу 2780

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Товариство з обмеженою відповідальністю "БадМ", ідент. код:
31816235**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника
податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 27.06.2024 № 07-01/1654/6.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В. о. начальника Державної служби з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками у Дніпропетровській
області

(посадова особа органу державного контролю)



Марія БРЕЗІЦЬКА

(ініціали та прізвище)



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 363-06-50
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу

08.05.2024

№ 22181/24/10

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)
**таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № 1222472

Кількість ввезеного лікарського засобу 2300

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Спільне українсько-естонське підприємство у формі товариства
з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код:
21642228**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника
податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 06.05.2024 № 1212/9.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В.о. начальника служби

(підписана особа приладу державного контролю)

М.П.

(підпис)

Ольга СРЬОМЕНКО

(ініціали та прізвище)



Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetonine/500 мг адеметоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1222472 19488 packs/yn.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	24.11.2023 17.01.2024
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	24.11.2026
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No.aM-159/2023 del 01/12/2023
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	500 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметоніну (ВЕРХ)	60-75%	69 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,4 %



Вх 0045 2092
25.04.24 L

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 11 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 101 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	0,19 % 0,6 % 0,11 % 0,00 % 0,2 % 0,00 % 0,0 % 1,1 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: TAMC/ Загальне число аеробних мікроорганізмів TYMC/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	≤ 10 ³ CFU/g/ КУО/г ≤ 10 ² CFU/g/ КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г	Not tested / Не тестувалось

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10
комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи



		упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	
16.	Date of signature/ Дата підпису	17.01.2024





AbbVie S.r.l./Аббві С.р.л.,
S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di
Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy/
С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді
Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ),
Італія

Page/стор. | 1

Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetonine/500 мг адеметоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1267402 18312 packs/уп.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	23/08/2024 22/10/2024
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	23/08/2027
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No. aM# 71/2024 del 17/05/2024
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	507 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметоніну (ВЕРХ)	60-75%	67 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,5 %



Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 10 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 102 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невідомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	 ≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	 0,38 % 1,0% 0,21 % 0,00 % 0,2 % 0,06 % 0,1 % 1,8 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	 ≤ 10 ³ CFU/g/ КУО/г ≤ 10 ² CFU/g/ КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г	 0 CFU/g КУО/г 0 CFU/g КУО/г absent/1 g/ Відсутні/1 г

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10
комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію



abbvie

AbbVie S.r.l./Аббві С.р.л.,
S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di
Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy/
С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді
Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ),
Італія

Page/стор. | 3

		препарату вироблено (включаючи упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	<i>Annalisa Letizia</i> 27-Dec-2024
16.	Date of signature/ Дата підпису	27/12/2024

Annalisa Letizia
QA Operations Senior Mgr
Qualified Person





**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

пров. Світличної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 576-40-41
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

07.01.2025

№ 70539/25/10

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № **1267402**

Кількість ввезеного лікарського засобу 1000

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

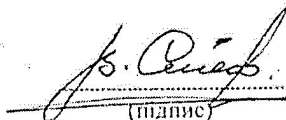
**Спільне українсько-естонське підприємство у формі товариства
з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код:
21642228**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника
податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від **03.01.2025 № 4229/6.**

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.




(підпис)

Віктор СТЕФКІВСЬКИЙ

(ініціали та прізвище)





**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА
НАРКОТИКАМИ У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

пров. Світlichної Надії, 3, м.Київ, 02099, тел/факс: (044) 576-40-41
E-mail: dls.ko@dls.gov.ua, Код ЄДРПОУ 37078774

**ВИСНОВОК
про якість ввезеного в Україну лікарського засобу**

26.02.2025

№ 7275/25/10

ГЕПТРАЛ®

(найменування лікарського засобу згідно з реєстраційним посвідченням)

**таблетки кишковорозчинні по 500 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у
картонній коробці**

(форма випуску, дозування, вид пакування лікарського засобу)

Номер реєстраційного посвідчення UA/6993/01/02 строк дії реєстраційного посвідчення 01.01.2099

Серія лікарського засобу № 1265829

Кількість ввезеного лікарського засобу 880

Виробник

Аббві С.р.л., Італія

(найменування виробника лікарського засобу, країна походження)

Ввезено в Україну

**Спільне українсько-естонське підприємство у формі товариства
з обмеженою відповідальністю "Оптіма-Фарм, ЛТД", ідент. код:
21642228**

(найменування та код за ЄДРПОУ юридичної особи або прізвище, ім'я, по батькові фізичної
особи - підприємця, її місце проживання та реєстраційний номер облікової картки платника
податків або серія та номер паспорта)

Протокол візуального контролю від 20.02.2025 № 0499/5.

За результатами державного контролю встановлено, що лікарський засіб ввезено в Україну з
дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

В.о. начальника служби

(підписана особа органу державного контролю)



(Handwritten signature)

(підпис)

Ольга ЄРЬОМЕНКО

(ініціали та прізвище)

Certificate of analysis/Сертифікат аналізу

1.	Name of product/ Назва продукту	HEPTRAL®/ГЕПТРАЛ®
2.	Country of the manufacturer/ Країна виробник	Italy/Італія
3.	Registration certificate number in Ukraine/ Номер реєстраційного посвідчення в Україні	UA/6993/01/02
4.	Strength/ Сила дії	500 mg ademetionine/500 мг адеметіоніну
5.	Pharmaceutical form/ Лікарська форма	Gastro-resistant tablets 500 mg/ Таблетки кишковорозчинні по 500 мг
6.	Size and type of the package/ Розмір і тип упаковки	10 tablets per blister; 2 blisters in carton pack/ 10 таблеток у блістері; 2 блістери в картонній упаковці
7.	Batch number/ Номер серії Batch size / Розмір серії	1265829 85518 packs/уп.
8.	Date of manufacture/ Дата виробництва Batch Release date / Дата випуску серії	30/07/2024 21/10/2024
9.	Expiry date/ Дата закінчення терміну придатності	30/07/2027
10.	Name, address and manufacturing license numbers for all sites responsible for manufacturing process and quality control/ Назва, адреса та номери ліцензій на виробництво для всіх виробників, відповідальних за виробничий процес і контроль якості	AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina KM 52, SNC - Campoverde di Aprilia (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy / Аббві С.р.л., С.Р. 148 Понтіна КМ 52, СНС - Камповерде ді Апріліа (лок. Апріліа) - 04011 Апріліа (ЛТ), Італія Manufacturing Authorization (Ліцензія на виробництво) No. aM# 71/2024 del 17/05/2024
11.	Results of analysis/ Результати аналізу	See table below/ Див. таблицю нижче

Results of analysis/Результати аналізу

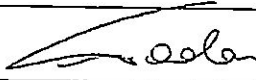
Parameter tested Контрольований параметр	Acceptance limits Допустимі межі	Results Результати
Appearance (visually)/ Зовнішній вигляд (візуально)	Film-coated oval shaped tablets, practically white, with no hairlines, capping or swelling/ Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, практично білі, без тріщин, ефекту «шапочки» та набухання.	Complies / Відповідає
Uniformity of Dosage Units Eur.Ph.*/ Однорідність дозованих одиниць Євр. Фарм.*	Complies with Eur.Ph.*/ Відповідає вимогам Євр. Фарм.*	Complies / Відповідає
Ademetionine identification (HPLC; HPLC (isomeric chromatography))/ Ідентифікація адеметіоніну (ВЕРХ; ВЕРХ (ізомерна хроматографія))	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
1,4-butanedisulphonic acid Identification (Ion chromatography) / Ідентифікація 1,4-бутандисульфонової к-ти (Іонна хроматографія)	Positive/ Позитивно	Complies / Відповідає
Ademetionine content (HPLC) / Кількісний вміст адеметіоніну (ВЕРХ)	475 - 525 mg/tablet / мг/табл.	511 mg/tablet / мг/табл.
Ademetionine (S,S) isomer content (HPLC)/ Вміст (S,S)-ізомеру адеметіоніну (ВЕРХ)	60-75%	67 %
Water content (semi-micro titration) / Вміст води (титрування напівмікрометодом)	≤ 2,5%	1,8 %

Disintegration Eur.Ph.*/ Розпадання Євр. Фарм.* - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	Tablets intact after 2 hrs/ Через 2 години таблетки не розпадаються NMT 30 min./ не більше 30 хвилин	Complies / Відповідає 10 min. / хвилин
Dissolution Eur.Ph.* (UV spectrophotometry)/ Розчинення Євр. Фарм.* (УФ-спектрофотометрія): - in 0.1 M HCl/ В 0,1М соляній кислоті - at pH 6.8/при pH 6,8	NMT 10% of active substance dissolved after 2 hrs/ не більше 10% діючої речовини вивільняється через 2 години Q=75% within 90 min. / Q = 75% протягом 90 хвилин	0 % 102 %
Degradation products (HPLC) / Продукти розпаду (ВЕРХ): - ADN / Аденін - MTA / Метилтіоаденозин - SAN / S-Аденозил-L-Гомоцистеїн - HS / Гомосерин - ABL / 2-аміно-4-бутиролактон - Each Unknown Degradation/ Кожного невідомого продукту розпаду - Total Unknown Degradation/ Сума невдомих продуктів розпаду - Total Degradation/ Сума всіх продуктів розпаду	 ≤ 0,75% ≤ 2,0% ≤ 0,70% ≤ 0,45% ≤ 1,0% ≤ 0,20% ≤ 1,0% ≤ 4,0%	 0,34 % 1,0% 0,23 % 0,06 % 0,3 % 0,06 % 0,1 % 2,1 %
Microbiological purity ** Eur.Ph.*/ Мікробіологічна чистота ** Євр. Фарм.*: ТАМС/ Загальне число аеробних мікроорганізмів ТУМС/ Загальне число дріжджових і пліснявих грибів Escherichia coli	 ≤ 10 ³ CFU/g/ KYO/r ≤ 10 ² CFU/g/ KYO/r absent/1 g/ Відсутні/1 г	Not tested / Не тестувалось

*Current edition / Чинне видання

** Tested first 10 commercial batches, then – not less than 1 batch per year. / Тестуються перші 10 комерційних серій, потім - не менше 1-ї серії на рік.

12.	Comments/ Коментарі	Destination countries: Ukraine Країни-імпортери: Україна
13.	Certification statement/ Заява про сертифікацію	I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labeling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the

		Marketing Authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP. / Цим підтверджую, що вищевикладена інформація є автентичною і вірною. Цю серію препарату вироблено (включаючи упаковку/маркування та контроль якості) вищевказаним виробником у повній відповідності з вимогами GMP локального регуляторного органу і з затвердженими специфікаціями згідно з Реєстраційним посвідченням країни-імпортера. Документацію щодо виробництва серії, упаковки і тестування перевірено, і встановлено її відповідність вимогам GMP.
14.	Name and position/title of person authorizing the batch release/ Ім'я та посада особи, відповідальної за випуск серії	Annalisa Letizia Qualified person / Уповноважена особа
15.	Signature of person authorizing the batch release/ Підпис особи, відповідальної за випуск серії	 21/10/2024
16.	Date of signature/ Дата підпису	21/10/2024