

## **Резюме плану управління ризиками для Юперіо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, або по 100 мг, або по 200 мг (sacubitril/valsartan)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Юперіо. ПУР детально описує: важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Юперіо, як ці ризики можна мінімізувати, а також яким чином буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності щодо лікарського засобу Юперіо (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Юперіо (далі – Інструкція) містить основну інформацію про застосування Юперіо для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Юперіо слід прочитати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та його стисле викладення, в рамках Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Це резюме ПУР для препарату Юперіо слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку ризиків та його резюме, що є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу для громадськості (EPAR).

Важливі нові ризики або зміни до існуючих будуть включені в оновлені версії ПУР для препарату Юперіо.

### **I. Що це за препарат і для чого він використовується**

Лікарський засіб Юперіо схвалений для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду у дорослих пацієнтів. (Повний перелік показань див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Він містить сакубітріл/валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану) як діючі речовини і застосовується перорально.

Додаткова інформація щодо Юперіо знаходиться в Інструкції для медичного застосування на сайті "Державний реєстр лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату Юперіо яка міститься у Європейському звіті з оцінки лікарського засобу для громадськості, включаючи резюме для неспеціалістів, що представлено на веб-сайті Європейської медичної агенції (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>

### **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики препарату Юперіо, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропоновані подальші дослідження ризиків викладені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть включати таке:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації

щодо належного застосування лікарського засобу у Інструкції, що призначена для пацієнтів та медичних працівників;

- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки - кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити належне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу - спосіб, у який лікарській засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), для того щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять звичайну діяльність з фармаконагляду.

## II.A: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з препаратом Юперіо - це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, для того, щоб лікарський засіб можна було безпечно використовувати. Важливі ризики можуть вважатись ідентифікованими або потенційними. Ідентифікованими ризиками є ризики, щодо яких є достатні докази зв'язку з використанням препарату Юперіо. Потенційні ризики - це ризики, які можуть бути пов'язані з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок достовірно не встановлений та потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає інформацію про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні препарату).

**Таблиця 1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

### Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	Артеріальна гіпотензія
	Порушення функції нирок
	Гіперкаліємія
	Ангіоневротичний набряк
	Ембріонально-фетальна токсичність/летальність
Важливі потенційні ризики	Токсичність для новонароджених/немовлят через експозицію з грудного молока
	Гепатотоксичність
	Порушення когнітивних функцій
	взаємодія зі статинами

	Довготривалий вплив на зріст, ріст кісток та мінералізацію у дітей
Відсутня інформація	Тривале застосування LCZ696у пацієнтів із серцевою недостатністю
	Застосування у пацієнтів з серцевою недостатністю , які не отримували інгібітори АПФ/БРА (ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину-II)

## II.B: Резюме важливих ризиків

Інформація з безпеки у запропонованій Інформації про фармацевтичний препарат відповідає інформації про референтний лікарський засіб.

**Таблиця 2 Важливий ідентифікований ризик Артеріальна гіпотензія**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Нааявні наразі дані ґрунтуються на результатах досліджень за участю дорослих пацієнтів (CLCZ696B2314) та дітей (CLCZ696B2319) з серцевою недостатністю і механістичній достовірності. Післяреєстраційні дані щодо застосування лікарського засобу Юперіо узгоджуються із вищезазначеною інформацією.
Фактори та групи ризику	Артеріальна гіпотензія найімовірніше виникає у пацієнтів, у яких артеріальний тиск сильно залежить від рівня ангіотензину II, включаючи пацієнтів із гіповолемією (наприклад, при застосуванні діуретиків). Одночасне застосування препаратів, що містять аліскірен та LCZ696, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, порушення функції нирок та артеріальної гіпотензії, що спостерігається при застосуванні комбінації препаратів блокуючих систему ренін-ангіотензин – альдостерон із аліскіреном у цій популяції. Інгібітори фосфодіестерази 5 типу, такі як силденафіл, можуть мати щонайменше додатковий ефект зниження артеріального тиску.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про ризик розвитку артеріальної гіпотензії та знизити ризик розвитку клінічно значущої артеріальної гіпотензії. Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції та Передозування.
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).

**Таблиця 3 Важливий ідентифікований ризик Порушення функції нирок**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Нааявні наразі дані ґрунтуються на результатах досліджень за участю дорослих пацієнтів (CLCZ696B2314) та дітей (CLCZ696B2319) з серцевою недостатністю і механістичній достовірності. Післяреєстраційні дані щодо застосування лікарського засобу Юперіо узгоджуються із вищезазначеною інформацією.
Фактори та групи ризику	Пацієнтами з найвищим ризиком розвитку порушення функції нирок є хворі на хронічну ниркову недостатність, пацієнти, у яких артеріальний тиск сильно залежить від рівня

	ангіотензину II, включаючи пацієнтів із гіповолемією (наприклад, при застосуванні діуретиків), реноваскулярною гіпертензією, а також пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або пацієнтів, які приймають інший препарат блокуючий систему ренін-ангіотензин – альдостерон. Одночасне застосування препаратів, що містять аліскірен, та LCZ696 пацієнтами із цукровим діабетом протипоказане через ризик розвитку порушення функції нирок. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію препаратами блокуючими систему ренін-ангіотензин – альдостерон.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про ризик розвитку порушення функції нирок та знизити ризик розвитку клінічно значущого порушення функції нирок. Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з фармаконагляду	CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).

**Таблиця 4 Важливий ідентифікований ризик Гіперкаліємія**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Наявні наразі дані ґрунтуються на результатах досліджень за участю дорослих пацієнтів (CLCZ696B2314) та дітей (CLCZ696B2319) з серцевою недостатністю і механістичній достовірності. Післяреєстраційні дані щодо застосування лікарського засобу Юперіо узгоджуються із вищезазначеною інформацією.
Фактори та групи ризику	Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок мають більший ризик розвитку гіперкаліємії. Крім того, пацієнти, які застосовують супутні калійзберігаючі лікарські засоби, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, добавки калію або замінники солі, що містять калій, також мають більш високий ризик розвитку гіперкаліємії.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про ризик розвитку гіперкаліємії та знизити ризик розвитку клінічно значущої гіперкаліємії. Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з	CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне

фармаконагляду	дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).
----------------	---

**Таблиця 5 Важливий ідентифікований ризик Ангіоневротичний набряк**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Наявні наразі дані ґрунтуються на результатах досліджень за участю дорослих пацієнтів (CLCZ696B2314) та дітей (CLCZ696B2319) з серцевою недостатністю, а також результатах досліджень CLCZ696B2013 (неінтервенційне дослідження в якості постмаркетингового зобов'язання (США)) і механістичній достовірності. Післяреєстраційні дані щодо застосування лікарського засобу Юперіо узгоджуються із вищезазначеною інформацією.
Фактори та групи ризику	Ангіоневротичний набряк в анамнезі та одночасне застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) вважаються факторами ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час лікування LCZ696. Відомо, що афроамериканці, а також курці схильні до підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку, спричиненого інгібіторами АПФ. Наявність в анамнезі сезонних алергій, застосування антигістамінних препаратів або кортикостероїдів асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ангіоневротичного набряку, спричиненого інгібіторами АПФ. Курці та колишні курці мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку, пов'язаного з прийомом інгібіторів АПФ, у той час як у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу цей ризик знижений. Застосування імунодепресантів, ревматоїдний артрит і перенесена трансплантація асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ангіоневротичного набряку, спричиненого інгібіторами АПФ.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про ризик розвитку ангіоневротичного набряку та знизити ризик розвитку клінічно значущого ангіоневротичного набряку.  Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози, Протипоказання, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з фармаконагляду	CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3)

**Таблиця 6 Важливий ідентифікований ризик Ембріонально-фетальна токсичність/летальність**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Наявні наразі дані базуються на механістичній достовірності та результатах доклінічних досліджень.
---	--

Фактори та групи ризику	Жінки репродуктивного віку. Вплив інгібіторів АПФ, дефіцит фолієвої кислоти, похилий вік матері.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про ризик тератогенності, ембріо-фетотоксичності та ембріонально-фетальної летальності, захистити ненароджену дитину від впливу LCZ696. Розділи Інструкції: Протипоказання та Застосування у період вагітності або годування груддю <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено

### Таблиця 7 Важливий потенційний ризик

#### Токсичність для новонароджених/немовлят через експозицію з грудного молока

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	На даний час немає даних, що підтверджують існування такого ризику. У доклінічних дослідженнях сакубітрил і валсартан виділялися з молоком у лактуючих щурів. Проте невідомо, чи LCZ696 екскретується у грудне молоко людини.
Фактори та групи ризику	Немовлята, що знаходяться на грудному вигодовуванні, матері яких приймали LCZ696. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з серцевою недостатністю або гіпертензією не повідомлялося про випадки, пов'язані з токсичністю для новонароджених/немовлят внаслідок впливу через грудне молоко.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Повідомити про потенційний ризик розвитку побічних реакцій у новонароджених/немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Розділи Інструкції: Застосування у період вагітності або годування груддю <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено

### Таблиця 8 Важливий потенційний ризик Гепатотоксичність

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Наявні наразі дані (клінічні і післяреєстраційні дослідження не дають змоги встановити потенційний причинно-наслідковий зв'язок між прийомом лікарського засобу Юперіо і розвитком гепатотоксичності.
Фактори та групи ризику	Захворювання печінки в анамнезі (метаболічні, інфекційні, травматичні, неопластичні, імуноопосередковані, вроджені, спричинені прийомом лікарських засобів, пов'язані з вживанням алкоголю) є факторами ризику токсичного впливу на печінку. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з серцевою недостатністю кількість пацієнтів, у яких під час лікування препаратом LCZ696 розвинулися порушення функції печінкових ферментів та/або небажане явище, була

	недостатньою, щоб виявити фактори ризику. Серцева недостатність сама по собі є відомим фактором ризику розвитку порушення функції печінки.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Повідомити про ризик гепатотоксичності на фоні застосування LCZ696, особливо у пацієнтів з порушенням функції печінки.</p> <p>Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози, Протипоказання, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Фармакокінетика</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Не передбачено</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).

**Таблиця 9 Важливий потенційний ризик Порушення когнітивних функцій**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	У доклінічних дослідженнях лікарський засіб Юперіо впливав на кліренс амілоїду- $\beta$ спинномозкової рідини (СМР), збільшуючи рівень амілоїду- $\beta$ у СМР у молодих макак-крабоїдів ( <i>Сynomolgus</i> ), яким вводили лікарський засіб Юперіо в дозі 50 мг/кг/добу протягом двох тижнів. Дослідження за участю здорових добровольців показало, що лікарський засіб Юперіо не чинить істотного впливу на рівні амілоїду- $\beta$ 1-42 або 1-40 у спинномозковій рідині порівняно з плацебо, в той час як спостерігається збільшення на 42% АUEC0-36 год розчинного амілоїду- $\beta$ 1-38 у СМР порівняно з плацебо. Клінічна значущість підвищення рівня амілоїду- $\beta$ 1-38 у СМР невідома, але вважається малоімовірним, що воно пов'язане з токсичною дією. Клінічні дослідження CLCZ696B2314 та CLCZ696D2301, а також післяреєстраційні дослідження з безпеки CLCZ696B2320 не виявили доказів підвищення ризику порушення когнітивних функцій при застосуванні лікарського засобу Юперіо. Післяреєстраційні дані узгоджувались із даними клінічних досліджень.
Фактори та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Поширення відповідних результатів клінічних та доклінічних досліджень.</p> <p>Розділи Інструкції: Фармакологічні властивості, Фармакодинаміка</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Не передбачено</p>

**Таблиця 10 Важливий потенційний ризик Взаємодія зі статинами**



Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	В доклінічних дослідженнях, (CLCZ696B2115 та LCZ696B2314) та в післяреєстраційному періоді отримано докази взаємодії лікарського засобу Юперіо та статинів. Наявні сукупні дані не дозволяють припустити однозначну взаємодію лікарського засобу Юперіо та статинів, що призводить до рабдоміолізу. Крім того, в спеціальному дослідженні не спостерігалось взаємодії із симвастатином.
Фактори та групи ризику	Пацієнти, які зловживали алкоголем, наркотиками, які перенесли тепловий удар, мали інфекційні захворювання, травми, порушення обміну речовин, фізичні навантаження та запальні міопатії в анамнезі, мають підвищений ризик розвитку рабдоміолізу. Пацієнти, які одночасно застосовували статини та сакубітрил/валсартан.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Попередити про ризики, пов'язані з одночасним застосуванням LCZ696 та статинів. Розділи Інструкції: Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з фармаконагляду	CLCZ696B2015: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).

**Таблиця 11 Важливий потенційний ризик Довготривалий вплив на зріст, ріст кісток та мінералізацію у дітей**

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	У дослідженнях ювенальної токсичності на щурах відмічено оборотне та минуле зниження приросту маси тіла, довжини кісток та мінеральної щільності кісткової тканини, що було найбільш вираженим на 21-й день (що відповідає віку ~2 років у людини) та збігається з періодами найбільшого впливу сакубітрилу/LBQ657 та змінами у зниженні маси тіла. Не відмічалось жодних ознак пов'язаного з речовиною збільшення резорбції кісткової тканини, мікроскопічних змін в кістках або змін внутрішньої міцності кісткової тканини. Не спостерігалось жодних доказів збільшення резорбції кісткової тканини, мікроскопічних змін кісткової тканини або зміни внутрішньої міцності кісткової тканини.
	У 52-тижневому дослідженні CLCZ696B2319 (PANORAMA-NF) за участю дітей із серцевою недостатністю було зареєстровано по 2 випадки на тлі прийому сакубітрилу/валсартану та еналаприлу, а скоригована за тривалістю впливу частота цих небажаних явищ була однаковою в групах сакубітрилу/валсартану та еналаприлу (1,080 (95% ДІ: 0,131, 3,901) проти 1,116 (95% ДІ: 0,135, 4,031) на 100 пацієнто-років). Жодна з цих подій не була пов'язана з прийомом препарату і не призвела до остаточного припинення лікування. Середня зміна зросту від

	вихідного рівня до 52-го тижня та стандартна оцінка для зросту були порівнянними загалом і в усіх трьох вікових групах.
Фактори та групи ризику	Серцева недостатність, розлади харчування, вроджені вади розвитку, генетичні фактори, раса, фізична активність, недоношеність, застосування стероїдів.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Поширення відповідних результатів клінічних та доклінічних досліджень. Розділи Інструкції: Фармакологічні властивості <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з фармаконагляду	CLCZ696B2319E1 (післяреєстраційне дослідження з безпеки (ЕС) Категорія 3): Відкрите багатоцентрове інтервенційне дослідження для оцінки довгострокової безпеки та переносимості застосування сакубітрилу/валсартану у дітей з серцевою недостатністю.

**Таблиця 12 Відсутня інформація Тривале застосування LCZ696 у пацієнтів із серцевою недостатністю**

Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Наявні наразі дані не підтверджують необхідності мінімізації ризику при тривалому застосуванні у хворих на серцеву недостатність. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
------------------------------	---

**Таблиця 13 Відсутня інформація Застосування у пацієнтів з серцевою недостатністю, які не отримували інгібітори АПФ/БРА (ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину-II)**

Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Рекомендувати проявляти обережність шляхом застосування низької початкової дози LCZ696 при лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю, які не отримували інгібітори АПФ/БРА (ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину-II), через обмежений досвід у клінічних дослідженнях. Розділи Інструкції: Спосіб застосування та дози <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено
Додаткові заходи з фармаконагляду	CLCZ696B2014: Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження з вивчення безпеки на основі європейської бази даних (Категорія 3).

**II.C: План післяреєстраційної оцінки II.C.1. Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Відсутні дослідження, які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення або специфічним зобов'язанням лікарського засобу Юперіо.

**II.C.2. Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки**

**Таблиця 14 Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки.**

<b>Коротка назва дослідження</b>	<b>Обґрунтування та мета дослідження</b>
CLCZ696B2014	Додатково охарактеризувати конкретні результати безпеки (ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок, гепатотоксичність) у хворих на серцеву недостатність, які нещодавно розпочали лікування LCZ696 (незалежно від попереднього застосування інгібіторів АПФ або БРА (ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину-II)) у реальних умовах.
CLCZ696B2015	Оцінити ризик розвитку подій, пов'язаних із застосуванням статинів, асоційованих із супутнім застосуванням LCZ696 та статинів, порівняно із застосуванням тільки статинів у пацієнтів із серцевою недостатністю.
CLCZ696B2319E1	Оцінити довгострокову безпеку та переносимість сакубітрілу/валсартану у дітей із серцевою недостатністю, які отримують сакубітріл/валсартан відкритим методом.