

Dr. Israa Magdi
Dr. May Fadel
9/5/2022

Empacoza
10mg ,25mg
film coated tablet
(Empagliflozin Micronized)

1 INDICATIONS AND USAGE:

Empacoza is indicated :

- to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.
- to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.
- as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus

Limitations of Use:

- Empacoza is not recommended in patients with type 1 diabetes mellitus. It may increase the risk of diabetic ketoacidosis in these patients [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
 - Empacoza is Not recommended for use to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus with an eGFR less than 30 mL/min/1.73m².
- Empacoza is likely to be ineffective in this setting based upon its mechanism of action.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION:

2.1 Prior to Initiation of Empacoza

Assess renal function before initiating Empacoza and as clinically indicated [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

In patients with volume depletion, correct this condition before initiating Empacoza [see *Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.5, 8.6)*].

2.2 Recommended Dosage

The recommended dose of Empacoza is 10 mg once daily in the morning, taken with or without food

For additional glycemic control, the dose may be increased to 25 mg in patients tolerating Empacoza.

Use for glycemic control is not recommended in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m².

Data are insufficient to provide a dosing recommendation in patients; who have type 2 diabetes and established cardiovascular disease with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m², or who have heart failure with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m² [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

Empacoza is contraindicated in patients on dialysis [see *Contraindications (4)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Empacoza tablets available as:

Empacoza 10 mg: pale yellow to yellow with white to off white core round biconvex film-coated tablets

Empacoza 25 mg: pale yellow to yellow, round, biconvex, film-coated tablets with white core

4 CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in Empacoza, reactions such as angioedema have occurred [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Patients on dialysis [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ketoacidosis

Reports of ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization have been identified in clinical trials and postmarketing surveillance in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, including empacoza. Fatal cases of ketoacidosis have been reported in patients taking empacoza. In placebo-controlled trials of patients with type 1 diabetes, the risk of ketoacidosis was increased in patients who received SGLT2 inhibitors compared to patients who received placebo. Empacoza is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [see *Indications and Usage (1)*]

Patients treated with empacoza who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels, as ketoacidosis associated with empacoza may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, Empacoza should be discontinued, patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement

In many of the postmarketing reports, and particularly in patients with type 1 diabetes, the presence of ketoacidosis was not immediately recognized and institution of treatment was delayed because presenting blood glucose levels were below those typically expected for diabetic ketoacidosis (often less than 250 mg/dL). Signs and symptoms at presentation were consistent with dehydration and severe metabolic acidosis and included nausea, vomiting, abdominal pain, generalized malaise, and shortness of breath. In some but not all cases, factors predisposing to ketoacidosis such as insulin dose reduction, acute febrile illness, reduced caloric intake, surgery, pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis or pancreatic surgery), and alcohol abuse were identified

Before initiating empacoza consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse.

For patients who undergo scheduled surgery, consider temporarily discontinuing empacoza for at least 3 days prior to surgery [see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)].

Consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing Empacoza in other clinical situations known to predispose to ketoacidosis (e.g., prolonged fasting due to acute illness or post-surgery). Ensure risk factors for ketoacidosis are resolved prior to restarting empacoza.

Educate patients on the signs and symptoms of ketoacidosis and instruct patients to discontinue empacoza and seek medical attention immediately if signs and symptoms occur

5.2 Volume Depletion

Empacoza can cause intravascular volume depletion which may sometimes manifest as symptomatic hypotension or acute transient changes in creatinine [see Adverse Reactions (6.1)]. There have been post-marketing reports of acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients with type 2 diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including empacoza . Patients with impaired renal function (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²), elderly patients, or patients on loop diuretics may be at increased risk for volume depletion or hypotension. Before initiating Empacoza in patients with one or more of these characteristics, assess volume status and renal function. In patients with volume depletion, correct this condition before initiating empacoza . Monitor for signs and symptoms of volume depletion, and renal function after initiating therapy

5.3 Urosepsis and Pyelonephritis

There have been reports of serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including Empacoza . Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections. Evaluate patients for signs and symptoms of urinary tract infections and treat promptly, if indicated [see Adverse Reactions (6)].

5.4 Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The risk of hypoglycemia is increased when Empacoza is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin [see Adverse Reactions (6.1)]. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with Empacoza

5.5 Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Reports of necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), a rare but serious and life-threatening necrotizing infection requiring urgent surgical intervention, have been identified in patients with diabetes mellitus receiving SGLT2 inhibitors, including Empacoza. Cases have been reported in both females and males. Serious outcomes have included hospitalization, multiple surgeries, and death.

Patients treated with Empacoza presenting with pain or tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, along with fever or malaise, should be assessed for necrotizing fasciitis. If suspected, start treatment immediately with broad-spectrum antibiotics and, if necessary, surgical debridement. Discontinue empacoza closely monitor blood glucose levels, and provide appropriate alternative therapy for glycemic control

5.6 Genital Mycotic Infections

Empacoza increases the risk for genital mycotic infections [see Adverse Reactions (6.1)]. Patients with a history of chronic or recurrent genital mycotic infections were more likely to develop genital mycotic infections. Monitor and treat as appropriate

5.7 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (e.g., angioedema) in patients treated with Empacoza . If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue empacoza ; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. Empacoza is contraindicated in patients with hypersensitivity to empagliflozin or any of the excipients in Empacoza [see *Contraindications (4)*]

5.8 Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in ongoing long-term clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative foot-care.

- **Empacoza** contains lactose so, Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactose deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Ketoacidosis [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Volume Depletion [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Urosepsis and Pyelonephritis [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene) [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Genital Mycotic Infections [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.7)]

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medical products is important, it allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medical product, Healthcare professionals are asked to

Report any suspected adverse reactions via

The Egyptian pharmacovigilance center:

Address: 21 Abd El Aziz Al Soud Street, El-Manial, Cairo, Egypt, And PO Box: 11541

T: telephone: (+2)02 25354100, Extension: 1303

Fax: +202-23610497

Email: pv.followup@edaegypt.gov.eg

Or Zeta pharma PV Email: Pv@zeta-pharma.com

6. Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of Empagliflozin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders: Constipation

Infections: Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene), urosepsis and pyelonephritis

Metabolism and Nutrition Disorders: Ketoacidosis

Renal and Urinary Disorders: Acute kidney injury

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema, skin reactions (e.g., rash, urticaria)

7 DRUG INTERACTIONS

Table 3 Clinically Relevant Interactions with Empacoza

Diuretics	
Clinical Impact	Coadministration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion.
Intervention	Before initiating Empacoza, assess volume status and renal function. In patients with volume depletion, correct this condition before initiating Empacoza. Monitor for signs and symptoms of volume depletion, and renal function after initiating therapy.
Insulin or Insulin Secretagogues	
Clinical Impact	The risk of hypoglycemia is increased when Empacoza is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin.
Intervention	Coadministration of Empacoza with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin may require lower doses of the insulin secretagogue or insulin to reduce the risk of hypoglycemia.
Positive Urine Glucose Test	
Clinical Impact	SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests.
Intervention	Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors. Use alternative methods to monitor glycemic control.
Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay	
Clinical Impact	Measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitor.
Intervention	Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Empacozza is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

The limited available data with Empacozza in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see *Clinical Considerations*].

The estimated background risk of major birth defects is 6% to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20% to 25% in women with HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk: Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is limited information regarding the presence of Empacozza in human milk, the effects of Empacozza on the breastfed infant or the effects on milk production. Since human kidney maturation occurs in utero and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.

Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including the potential for empagliflozin to affect postnatal renal development, advise patients that use empacozza is not recommended while breastfeeding.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Empacozza have not been established in pediatric patients

8.5 Geriatric Use

In glycemic control studies in patients with type 2 diabetes mellitus, a total of 2721 (32%) patients treated with Empacozza were 65 years of age and older, and 491 (6%) were 75 years of age and older. Empacozza is expected to have diminished glycemic efficacy in elderly patients with renal impairment [see Use in Specific Populations (8.6)]. The risk of volume depletion-related adverse reactions increased in patients who were 75 years of age and older to 2.1%, 2.3%, and 4.4% for placebo, Empacozza 10 mg, and Empacozza 25 mg. The risk of urinary tract infections increased in patients who were 75 years of age and older to 10.5%, 15.7%, and 15.1% in patients randomized to placebo, Empacozza 10 mg, and Empacozza 25 mg, respectively [see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)].

In heart failure studies, EMPEROR-Reduced included 1188 (64%) patients treated with Empacozza 65 years of age and older, and 503 (27%) patients 75 years of age and older. EMPEROR-Preserved included 2402 (80%) patients treated with Empacozza 65 years of age and older, and 1281 (43%) patients 75 years of age and older. Safety and efficacy were similar for patients 65 years and younger and those older than 65 years.

8.6 Renal Impairment

The efficacy and safety of Empacozza for glycemic control were evaluated in a study of patients with type 2 diabetes mellitus with mild and moderate renal impairment (eGFR 30 to less than 90 mL/min/1.73 m²) [see Clinical Studies (14)]. In this study, 195 patients exposed to Empacozza had an eGFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m², 91 patients exposed to Empacozza had an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m², and 97 patients exposed to Empacozza had an eGFR between 30 and 45 mL/min/1.73 m². The glucose lowering benefit of Empacozza 25 mg decreased in patients with worsening renal function. The risks of renal impairment, volume depletion adverse reactions and urinary tract infection-related adverse reactions increased with worsening renal function [see Warnings and Precautions (5.2)]. Use of Empacozza for glycemic control in patients without established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors is not recommended when eGFR is less than 30 mL/min/1.73 m².

In a large cardiovascular outcomes study of patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, there were 1819 patients with eGFR below 60 mL/min/1.73 m². The cardiovascular death findings in this subgroup were consistent with the overall findings [see Clinical Studies (14)]. Studies of patients with heart failure [see Clinical Studies (14)] enrolled patients with eGFR equal to or above 20 mL/min/1.73 m². No dose adjustment is

recommended for these patients. There are insufficient data to support a dosing recommendation in patients with eGFR below 20 mL/min/1.73 m².

Efficacy and safety studies with Empacozza did not enroll patients with an eGFR less than 20 mL/min/1.73 m². Empacozza is contraindicated in patients on dialysis [see Contraindications (4)].

8.7 Hepatic Impairment

Empacozza may be used in patients with hepatic impairment [see Clinical Pharmacology (12.3)].

10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose with Empacozza, contact the Poison Control Center. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied.

11 DESCRIPTION

Empacozza tablets for oral use contain empagliflozin, an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).

Each film-coated tablet of Empacozza 10mg contains:

Active ingredients: empagliflozin micronized 10mg

inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (Avicel Ph 102), hydroxypropyl cellulose EF, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide (Aerosil 200) and Magnesium stearate.

In addition, the film coating contains the following inactive ingredients:

Hydroxypropyl methyl cellulose, titanium dioxide(E171), talc, polyethylene glycol Macrogol 400, iron oxide yellow CI 77492, Ethyl alcohol, purified water.

Empacozza 25mg contains:

Active ingredients: empagliflozin micronized 25mg

inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose Ph 102, hydroxypropyl cellulose EF, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide (Aerosil 200) and magnesium stearate, ethanol 95%.

In addition, the film coating contains the following inactive ingredients:

Hydroxypropyl methyl cellulose E15, titanium dioxide(E171), talc, polyethylene glycol (macrogol 4000), iron oxide yellow (E172), purified water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Empagliflozin is an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. By inhibiting SGLT2, empagliflozin

reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion.

Empagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions such as lowering both pre- and afterload of the heart and downregulating sympathetic activity.

12.2 Pharmacodynamics

Urinary Glucose Excretion

In patients with type 2 diabetes, urinary glucose excretion increased immediately following a dose of empagliflozin and was maintained at the end of a 4-week treatment period averaging at approximately 64 grams per day with 10 mg empagliflozin and 78 grams per day with 25 mg empagliflozin once daily [see Clinical Studies (14)]. Data from single oral doses of empagliflozin in healthy subjects indicate that, on average, the elevation in urinary glucose excretion approaches baseline by about 3 days for the 10 mg and 25 mg doses.

Urinary Volume

In a 5-day study, mean 24-hour urine volume increase from baseline was 341 mL on Day 1 and 135 mL on Day 5 of empagliflozin 25 mg once daily treatment.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, placebo-controlled, active-comparator, crossover study, 30 healthy subjects were administered a single oral dose of empagliflozin 25 mg, empagliflozin 200 mg (8 times the maximum dose), moxifloxacin, and placebo. No increase in QTc was observed with either 25 mg or 200 mg empagliflozin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of empagliflozin has been characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes and no clinically relevant differences were noted between the two populations. After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin were reached at 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady-state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4740 nmol·h/L and 687 nmol/L, respectively, with 25 mg empagliflozin once daily treatment. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner in the therapeutic dose range. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of

empagliflozin were similar, suggesting linear pharmacokinetics with respect to time.

Administration of 25 mg empagliflozin after intake of a high-fat and high-calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} decreased by approximately 37%, compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on a population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, the red blood cell partitioning was approximately 36.8% and plasma protein binding was 86.2%.

Elimination

The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state, which was consistent with empagliflozin half-life.

Metabolism

No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. In vitro studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9.

Excretion

Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces (41.2%) or urine (54.4%). The majority of drug-related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Specific Populations

Renal Impairment

In patients with type 2 diabetes mellitus with mild (eGFR: 60 to less than 90 mL/min/1.73 m²), moderate (eGFR: 30 to less than 60 mL/min/1.73 m²), and severe (eGFR: less than 30 mL/min/1.73 m²) renal impairment

and patients on dialysis due to kidney failure, AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in patients with moderate renal impairment and patients on dialysis due to kidney failure compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in patients with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. Population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased, with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure. However, the fraction of empagliflozin that was excreted unchanged in urine, and urinary glucose excretion, declined with decrease in eGFR.

Hepatic Impairment

In patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased by approximately 23%, 47%, and 75%, and C_{max} increased by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Effects of Age, Body Mass Index, Gender, and Race

Based on the population PK analysis, age, body mass index (BMI), gender and race (Asians versus primarily Whites) do not have a clinically meaningful effect on pharmacokinetics of empagliflozin [see Use in Specific Populations (8.5)].

Drug Interactions

In vitro Assessment of Drug Interactions

Empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. Therefore, no effect of empagliflozin is anticipated on concomitantly administered drugs that are substrates of the major CYP450 isoforms or UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. The effect of UGT induction (e.g., induction by rifampicin or any other UGT enzyme inducer) on empagliflozin exposure has not been evaluated.

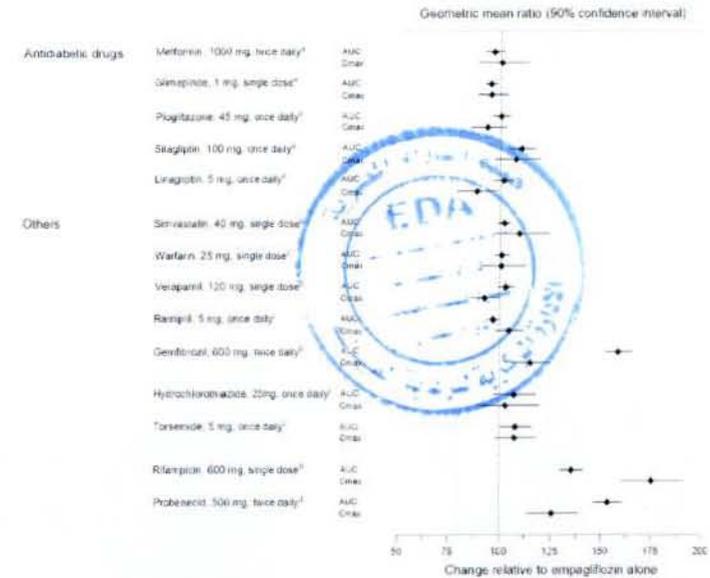
Empagliflozin is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), but it does not inhibit these efflux transporters at therapeutic doses. Based on in vitro studies, empagliflozin is considered unlikely to cause interactions with drugs that are P-gp substrates. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin does not inhibit any of these human uptake transporters at

clinically relevant plasma concentrations and, therefore, no effect of empagliflozin is anticipated on concomitantly administered drugs that are substrates of these uptake transporters.

In vivo Assessment of Drug Interactions

Empagliflozin pharmacokinetics were similar with and without coadministration of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, and simvastatin in healthy volunteers and with or without coadministration of hydrochlorothiazide and torsemide in patients with type 2 diabetes (see Figure 1). In subjects with normal renal function, coadministration of empagliflozin with probenecid resulted in a 30% decrease in the fraction of empagliflozin excreted in urine without any effect on 24-hour urinary glucose excretion. The relevance of this observation to patients with renal impairment is unknown

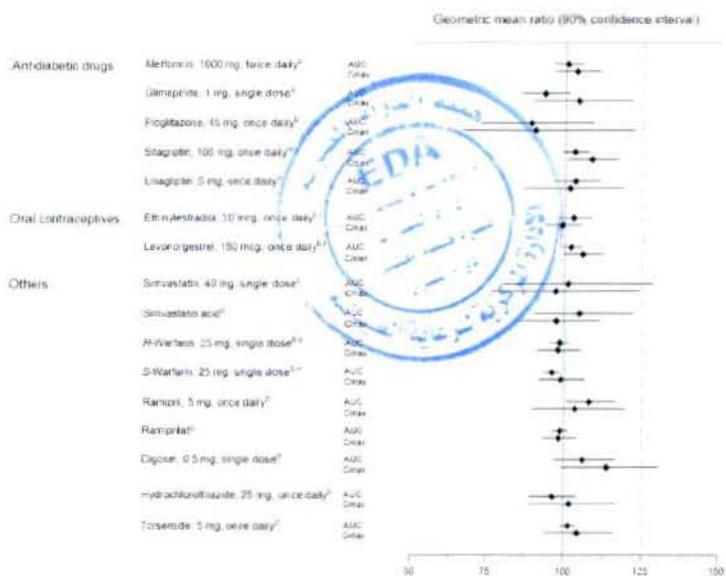
Figure 1
Effect of Various Medications on the Pharmacokinetics of Empagliflozin as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and Cmax Ratios [reference lines indicate 100% (80% -125%)]



(a) empagliflozin, 50 mg, once daily; (b) empagliflozin, 25 mg, single dose;
 (a) empagliflozin, 25 mg, once daily; (d) empagliflozin, 10 mg, single dose

Empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, digoxin, ramipril, simvastatin, hydrochlorothiazide, torsemide, and oral contraceptives when coadministered in healthy volunteers (see Figure 2).

Figure 2
Effect of Empagliflozin on the Pharmacokinetics of Various Medications as Displayed as 90% Confidence Interval of Geometric Mean AUC and Cmax Ratios [reference lines indicate 100% (80% -125%)]



(a) empagliflozin, 50 mg, once daily; (b) empagliflozin, 25 mg, once daily; (c) empagliflozin, 25 mg, single dose; (d) administered as simvastatin;

(e) administered as warfarin racemic mixture; (f) administered as Microgynon®; (g) administered as Ramipril

13 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Empacoza tablets are available as follows:

10 mg tablets: pale yellow to yellow with white to off-white core round, biconvex, film-coated tablets .

Cartons box containing 1,2 or 3 (AL/AL) Strips each contains of 10 film coated tablets with insert leaflet

25 mg tablets: pale yellow to yellow, round, biconvex, film-coated tablets with white core.

Cartons box containing 1,2 or 3 (AL/AL) Strips each contains of 10 film coated tablets with insert leaflet.

Storage

Store at temperature not exceeding 30 °C in dry place

Shelf life: 24 months

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the patient labeling (Medication Guide).

Ketoacidosis

Inform patients that ketoacidosis is a serious life-threatening condition and that cases of ketoacidosis have been reported during use of Empacoza, sometimes associated with illness or surgery among other risk factors. Instruct patients to check ketones (when possible) if symptoms consistent with ketoacidosis occur even if blood glucose is not elevated. If symptoms of ketoacidosis (including nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, and labored breathing) occur, instruct patients to discontinue Empacoza and seek medical attention immediately [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Volume Depletion

Inform patients that symptomatic hypotension may occur with Empacoza and advise them to contact their healthcare provider if they experience such symptoms

[see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Inform patients that dehydration may increase the risk for hypotension, and to maintain adequate fluid intake.

Serious Urinary Tract Infections

Inform patients of the potential for urinary tract infections, which may be serious. Provide them with information on the symptoms of urinary tract infections. Advise them to seek medical advice if such symptoms occur [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Inform patients that the incidence of hypoglycemia is increased when Empacoza is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea) or insulin and that a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Necrotizing Fasciitis of the Perineum (Fournier's Gangrene)

Inform patients that necrotizing infections of the perineum (Fournier's gangrene) have occurred with Empacoza. Counsel patients to promptly seek medical attention if they develop pain or tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area from the genitals back to the rectum, along with a fever above 100.4°F or malaise [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Genital Mycotic Infections in Females (e.g., Vulvovaginitis)

Inform female patients that vaginal yeast infections may occur and provide them with information on the signs and symptoms of vaginal yeast infections. Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Genital Mycotic Infections in Males (e.g., Balanitis or Balanoposthitis)

Inform male patients that yeast infection of the penis (e.g., balanitis or balanoposthitis) may occur, especially in uncircumcised males and patients with chronic and recurrent infections. Provide them with information on the signs and symptoms of balanitis and balanoposthitis (rash or redness of the glans or foreskin of the penis). Advise them of treatment options and when to seek medical advice [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that serious hypersensitivity reactions, such as urticaria and angioedema, have been reported with Empacoza. Advise patients to report

immediately any skin reaction or angioedema, and to discontinue drug until they have consulted prescribing healthcare provider [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Laboratory Tests

Inform patients that elevated glucose in urinalysis is expected when taking Empacoza.

Pregnancy

Advise pregnant patients, and patients of reproductive potential, of the potential risk to a fetus with treatment with Empacoza [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Instruct patients to report pregnancies to their healthcare provider as soon as possible.

Lactation

Advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with Empacoza [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

Missed Dose

Instruct patients to take Empacoza only as prescribed. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. Advise patients not to double their next dose.

**Manufactured By ATCO PHARMA FOR PHARMACUTICAL INDUSTRIES
For PHARMAGLOB-EGYPT**

إيمباكوزا
10 مجم & 25 مجم
أقراص مغلقة
(إمباغليفلوزين ميكرونيزد)

ما هي أهم المعلومات التي يجب أن أعرفها عن إيمباكوزا؟
إيمباكوزا يمكن أن يسبب آثارًا جانبية خطيرة ، بما في ذلك

(1) الحمض الكيتوني (زيادة الكيتونات في الدم أو البول).

حدث الحمض الكيتوني في الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول أو السكري من النوع الثاني ، أثناء العلاج بإمباكوزا حدث الحمض الكيتوني أيضًا لدى الأشخاص المصابين بداء السكري الذين كانوا مرضى أو الذين خضعوا لعملية جراحية أثناء العلاج بإمباكوزا .
- يعتبر الحمض الكيتوني حالة خطيرة يجب معالجتها في المستشفى .
- قد يؤدي الحمض الكيتوني إلى الوفاة . يمكن أن يحدث الحمض الكيتوني مع أمراض القلب حتى لو كان سكر الدم لديك أقل من 250 مجم / ديسيلتر .
- توقف عن تناول إمباكوزا واتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور أو اذهب إلى أقرب غرفة طوارئ في المستشفى إذا ظهرت عليك أي من الأعراض التالية:
- الغثيان -التعب -القي -الحمى -التهاب -صعوبة التنفس
إذا كنت تعاني من أي من هذه الأعراض أثناء العلاج بإمباكوزا تحقق من وجود الكيتونات في البول ، حتى لو كان سكر الدم لديك أقل من 250 مجم / ديسيلتر .

(2) جفاف .

يمكن أن يتسبب علاج إمباكوزا في إصابة بعض الأشخاص بالجفاف (فقدان الماء والملح في الجسم) . قد يتسبب الجفاف في شعورك بالدوار ، أو الإغماء ، أو خفة الرأس ، أو الضعف ، خاصة عند الوقوف (انخفاض ضغط الدم الانتصابي) . كانت هناك تقارير عن تدهور مفاجئ في وظائف الكلى لدى الأشخاص الذين يتناولون إمباكوزا .

قد تكون أكثر عرضة للإصابة بالجفاف إذا كنت

- تتناول أدوية لخفض ضغط الدم ، بما في ذلك مدرات البول (حبوب الماء)
- إذا كنت تتابع نظامًا غذائيًا منخفض الصوديوم (الملح) .

-تعالني من مشاكل في الكلى

-تبلغ من العمر 65 عامًا أو أكثر

تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول ما يمكنك القيام به لمنع الجفاف بما في ذلك كمية السوائل التي يجب أن تشربها يوميًا . تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور إذا قمت بتقليل كمية الطعام أو السوائل التي تشربها ، على سبيل المثال إذا كنت مريضًا أو لا تستطيع تناول الطعام ، أو بدأت في فقدان السوائل من جسمك ، على سبيل المثال من القيء أو الإسهال أو التعرض للشمس أيضًا لفترة طويلة .

ما هو إيمباكوزا؟

إيمباكوزا هو دواء بوصفة طبية يستخدم في :
- تقليل مخاطر الموت القلبي الوعائي والانسداد بسبب قصور القلب لدى البالغين المصابين بفشل القلب ، عندما لا يتمكن القلب من ضخ الدم الكافي إلى باقي أجزاء الجسم .
- تقليل مخاطر الموت القلبي الوعائي لدى البالغين المصابين بداء السكري من النوع 2 والذين يعرفون أيضًا بأمراض القلب والأوعية الدموية .
- خفض نسبة السكر في الدم مع اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة لدى البالغين المصابين بداء السكري من النوع 2

- إمباكوزا ليس للأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول . قد يزيد من خطر الإصابة بالحمض الكيتوني السكري (زيادة الكيتونات في الدم أو البول)
- لا يستخدم إمباكوزا لخفض نسبة السكر في الدم لدى البالغين المصابين بداء السكري من النوع الثاني والذين يعانون من مشاكل حادة في الكلى ، لأنه قد لا يعمل .
- من غير المعروف ما إذا كان إمباكوزا آمن وفعال عند الأطفال .

من لا يجب أن يأخذ إمباكوزا

لا تتناول إمباكوزا في الحالات التالية :

(1) لديك حساسية من إمباغليفلوزين أو أي من مكونات إمباكوزا
راجع نهاية دليل الدواء هذا للحصول على قائمة كاملة بالمكونات في إمباكوزا
- قد تشمل أعراض رد الفعل التحسسي الشديد تجاه إمباكوزا ما يلي :
- تورم وجهك ، وشفتيك ، وحلقك ومناطق أخرى من جلدك
- أو صعوبة في البلع أو التنفس
- أو مناطق حمراء مرتفعة على جلدك (شرى)

إذا كان لديك أي من هذه الأعراض فتوقف عن تناول إمباكوزا واتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور أو اذهب إلى أقرب غرفة طوارئ في المستشفى .

(2) غسيل الكلى

ماذا يجب ان اخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بي قبل أخذ إمباكوزا ؟

أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عن جميع حالاتك الطبية بما في ذلك :

• لديك مشاكل في الكلى .

• لديك مشاكل في الكبد .

• لديك تاريخ من إصابتك بعدوي في المهبل أو القضيب .

• لديك تاريخ من التهابات المسالك البولية أو مشاكل في التبول .

• قبل خضوعك لعملية جراحية ؛ قد يوقف مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إمباكوزا قبل إجراء الجراحة .

تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إذا كنت ستخضع لعملية جراحية حول موعد التوقف عن تناول إمباكوزا ومتى العوده مرة أخرى .

• تحاول تقليل كمية أكلك ، أو أن هناك تغيير في نظامك الغذائي .

• كان لديك أو كان لديك مشاكل في البنكرياس ، بما في ذلك التهاب البنكرياس أو جراحة في البنكرياس .

- شرب الكحوليات بكثرة أو شرب الكثير من الكحوليات على المدى القصير (الشرب بنهم).
- لديك مرض السكري من النوع 1. لا ينبغي استخدام إيمباكوزا لعلاج مرضى السكري من النوع الأول
- إذا أصبحت حاملاً أو تخطط للحمل. إيمباكوزا قد يؤدي طفلك الذي لم يولد بعد إذا أصبحت حاملاً أثناء تناوله
- أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك في أقرب وقت ممكن. تحدث مع مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول أفضل طريقة للتحكم في نسبة السكر في الدم أثناء الحمل.
- ترضعين طفلك رضاعة طبيعية أو تخططين للإرضاع. إيمباكوزا قد ينتقل إلى حليب الثدي وقد يؤدي طفلك. تحدث مع مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول أفضل طريقة لإطعام طفلك إذا كنت تتناول إيمباكوزا أو لا ترضعي طفلك أثناء تناوله.

- أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عن جميع الأدوية التي تتناولها ، بما في ذلك الأدوية التي تصرف دون وصفة طبية والفيتامينات والمكملات العشبية.

- إيمباكوزا قد تؤثر على طريقة عمل الأدوية الأخرى ، وقد تؤثر الأدوية الأخرى على طريقة عمل إيمباكوزا -**العناية بالقدم**

مثل جميع مرضى السكري ، من المهم فحص قدميك بانتظام والالتزام بأي نصيحة أخرى بخصوص العناية بالقدم التي يقدمها أخصائيي الرعاية الصحية الخاص بك

أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بشكل خاص إذا كنت تتناول:

• مدرات البول (حبوب الماء)

• الأنسولين أو الأدوية الأخرى التي يمكن أن تخفض نسبة السكر في الدم تعرف على الأدوية التي تتناولها. احتفظ بقائمة بالأدوية التي تتناولها لإظهارها لمقدم الرعاية الصحية والصيدلي عندما تحصل على نواء جديد.

كيفية تناول إيمباكوزا؟

- تناول إيمباكوزا كما يخبرك مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بأخذها تماما .
- تناول إيمباكوزا عن طريق الفم مرة واحدة في الصباح كل يوم ، مع أو بدون طعام.
- قد يقوم مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بتغيير جرعتك إذا لزم الأمر
- إذا فقتك جرعة ، خذها حالما تتذكرها إذا كنت لا تتذكر حتى يحين موعد الجرعة التالية ، فتجاوز الجرعة الفائتة وعد إلى جدولك المعتاد لا تأخذ جرعتين من إيمباكوزا في نفس الوقت. تحدث مع مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إذا كانت لديك أسئلة حول الجرعة الفائتة

• قد يخبرك مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بتناول إيمباكوزا

مع أدوية أخرى لمرض السكري. يمكن أن يحدث انخفاض نسبة السكر في الدم في كثير من الأحيان ، إيمباكوزا يتم تناوله مع بعض أدوية السكري الأخرى. راجع "ما هي الآثار الجانبية المحتملة لإيمباكوزا " . إذا أخذت الكثير من إيمباكوزا فاتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك أو اذهب إلى أقرب غرفة طوارئ في المستشفى على الفور .

• عند أخذ إيمباكوزا قد يكون لديك سكر في البول ، والذي سيظهر في اختبار البول

• قد يقوم مقدم الرعاية الصحية الخاص بك بإجراء فحوصات الدم للتحقق من مدى كفاءة عمل كليتيك قبل وأثناء العلاج بإيمباكوزا .

ما هي الآثار الجانبية المحتملة لإيمباكوزا ؟

إيمباكوزا قد تسبب آثاراً جانبية خطيرة ، بما في ذلك:

• راجع ما هي أهم المعلومات التي يجب أن أعرف عن إيمباكوزا؟

• التهابات المسالك البولية الخطيرة.

حدثت التهابات خطيرة في المسالك البولية قد تؤدي إلى دخول المستشفى لدى الأشخاص الذين يتناولون إيمباكوزا أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إذا كان لديك أي علامات أو أعراض لعُدوى المسالك البولية مثل الشعور بالحرقان عند التبول ، والحاجة إلى التبول في كثير من الأحيان ، والحاجة إلى التبول على الفور ، والم في الجزء السفلي من المعدة (الحوض) ، أو دم في البول. في بعض الأحيان قد يعاني الناس أيضاً من الحمى أو الآم الظهر أو الغثيان أو القيء.

• انخفاض نسبة السكر في الدم (نقص السكر في الدم).

إذا كنت تأخذ إيمباكوزا مع دواء آخر يمكن أن يسبب انخفاض نسبة السكر في الدم ، مثل السلفونيل يوريا أو الأنسولين ، يكون خطر إصابتك بانخفاض نسبة السكر في الدم أعلى. قد يلزم خفض جرعة دواء السلفونيل يوريا أو الأنسولين أثناء تناول إيمباكوزا علامات وأعراض انخفاض نسبة السكر في الدم قد يتضمن:

- الصداع
- التهيج
- الارتباك
- الإرتعاش أو الشعور بالعصبية
- الجوع
- سرعة ضربات القلب
- النعاس
- الضعف
- الدوار
- التلعرق

• التهاب اللقافة الناخر

عدوى بكتيرية نادرة ولكنها خطيرة تتسبب في تلف الأنسجة الموجودة تحت الجلد (التهاب اللقافة الناخر) في المنطقة الواقعة بين وحول فتحة الشرج والأعضاء التناسلية (العجان). التهاب اللقافة الناخر في العجان يحدث في النساء والرجال فالذين يأخذون إيمباكوزا قد يؤدي التهاب اللقافة الناخر في العجان إلى دخول المستشفى ، وقد يتطلب عمليات جراحية متعددة ، وقد يؤدي إلى الوفاة. اطلب العناية الطبية على الفور إذا كنت تعاني من الحمى أو كنت تشعر بضعف شديد أو تعب أو عدم راحة (توعك) ، وظهرت لديك أي من الأعراض التالية في المنطقة الواقعة بين فتحة الشرج والأعضاء التناسلية وحولها:

- ألم أو مضمض (عدم راحة عند لمس المنطقة المُصابة) - تورم - احمرار الجلد (حمامي)

• التهاب المهبل الفطري.

تشمل أعراض عدوى الخميرة المهبلية ما يلي:

- ظهور رائحة غير مُستحبة من المهبل
- إفرازات مهبلية بيضاء أو صفراء (قد يكون الإفراز مكتئلاً أو يشبه الجبن القريش)
- الحكّة المهبلية

• عدوى الخميرة في القضيب (التهاب الحشفة).

قد يحدث تورم في القضيب غير المحتون مما يجعل من الصعب شد الجلد حول طرف القضيب. تشمل الأعراض الأخرى لعُدوى الخميرة في القضيب ما يلي:

- احمرار أو حكة أو تورم في القضيب
- طلع جلدي في القضيب
- إفرازات كريهة الرائحة من القضيب

- ألم في الجلد حول القضيبي
تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول ما يجب فعله إذا ظهرت عليك أعراض عدوى الخميرة في المهبل أو القضيبي. قد يقترح عليك مقدم الرعاية الصحية استخدام دواء مضاد للفطريات بدون وصفة طبية. تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور إذا كنت تستخدم دواء مضاد للفطريات بدون وصفة طبية ولم تختفي الأعراض

• **تفاعلات الحساسية (فرط الحساسية).** حدثت تفاعلات حساسية خطيرة لدى الأشخاص الذين يتناولون إيمباكوزا قد تشمل الأعراض:

انتفاخ الوجه والشفتين والحلق ومناطق أخرى من جلدك أو صعوبة في البلع أو التنفس.

مناطق حمراء بارزة على جلدك (شري)

إذا كان لديك أي من هذه الأعراض ، فتوقف عن تناول إيمباكوزا واتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور أو اذهب إلى أقرب غرفة طوارئ في المستشفى.

-يحتوي دواء إيمباكوزا على اللاكتوزولذلك المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الجالاكتوز أو نقص اللاكتوز أو سوء امتصاص الجلوكوز والجالاكتوز يجب ألا يأخذوا هذا الدواء

تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لإيمباكوزا مايلي:

• التهابات المسالك البولية

• عدوى الفطريات المهبلية عند الإناث

• هذه ليست كل الآثار الجانبية المحتملة لإيمباكوزا

لمزيد من المعلومات، اسأل طبيبك أو الصيدلي.

استدعاء الطبيب للحصول على المشورة الطبية حول الآثار الجانبية. يمكنك الإبلاغ عن الآثار الجانبية من خلال مركز اليقظة الصيدلانية المصري :

Email: pv.followup@edaegypt.gov.eg
Or Zeta pharma PV Email: Pv@zeta-pharma.com

كيفية تخزين إيمباكوزا ؟

يتم تخزين إيمباكوزا في درجة حرارة لا تزيد عن 30 درجة مئوية في مكان جاف

يحفظ إيمباكوزا وجميع الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال

معلومات عامة حول الاستخدام الآمن والفعال لإيمباكوزا؟

توصف الأدوية أحياناً لأغراض أخرى غير تلك المدرجة في دليل الدواء. لا تستخدم إيمباكوزا لعلاج لم يشرع له ، لا تعط إيمباكوزا لأشخاص آخرين حتى لو كان لديهم نفس الأعراض التي لديك؛ قد يضرهم. يمكنك أن تطلب من الصيدلي أو مقدم الرعاية الصحية الحصول على معلومات حول إيمباكوزا هذا هو مكتوب للمهنيين الصحيين.

ما هي المكونات في إيمباكوزا ؟

إيمباكوزا 10مجم

المادة الفعالة: إيمباغليفلوزين ميكرونيزيد 10 مجم

المواد الغير فعالة: لاكتوز أحادي المانية، سيليلوز دقيق التبلور ، هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز، كروسكارميللوز صوديوم، ثاني أكسيد السيليكون الغروي، ستيرات ماغنيسيوم

مكونات الغلاف الخارجي

هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز

ثاني اكسيد التيتانيومE171

تلك

بولي ايثيلين جلايكول ماكروغول400

اكسيد الحديد الاصفر

الكحول الايثيلي

ماء منقى.

إيمباكوزا 25مجم

المادة الفعالة: إيمباغليفلوزين ميكرونيزيد 25 مجم

المواد الغير فعالة: لاكتوز أحادي المانية، سيليلوز دقيق التبلور، هيدروكسي بروبيل

سيليلوز، كروسكارميللوز صوديوم، ثاني اكسيد السيليكون الغروي، ماغنيسيوم ستيرات ، ايثانول 95%

مكونات الغلاف الخارجي

هيدروكسي بروبيل ميثيل سليلوز E15،

بولي ايثيلين جليكول ماكروغول400

ثاني اكسيد التيتانيوم (E171) ، اكسيد الحديد الاصفر ، تلك ، ماء منقى .

العبوة:

إيمباكوزا 10مجم: عبوة كرتون تحتوي على 1 او 2 او 3 شرائط ألومنيوم-ألومنيوم كل شريط يحتوي على 10 أقراص صلبة مغلفة+نشرة داخلية

إيمباكوزا 25مجم: عبوة كرتون تحتوي على 1 او 2 او 3 شرائط ألومنيوم-ألومنيوم ؛ كل شريط يحتوي على 10 أقراص صلبة مغلفة+نشرة داخلية
فترة الصلاحية : 24 شهر

تصنيع اتكوفارما للصناعات الدوائية لصالح شركة فارما جلوب