REPUBLIKA E KOSOVËS/REPUBLIKA
Ministria e Shëndetësisë
Agjencia Kosovare për Produkte Mjekësore
meditech
Nr. Prot.
Br. Prot.
Prot No. 4022/2
Data
Datum
Date 12.11.2026
PRISHTINË/A

Për: **Agjencia e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Mjekësore**
Lagjja e Spitalit,
1000 Prishtinë, Republika e Kosovës
CC: Departamenti i Farmakovigjilencës
Nga: Meditech

12.11.2026

Dorëzimi i dokumentacionit për Safety Signals – Protokolli nr. 4022

Të nderuar,

Në bazë të kërkesës suaj lidhur me dorëzimin e dokumentacionit për Safety Signals, përmes kësaj shkrese ju përcjellim dokumentacionin përkatës për lëndën me numër protokolli **4022**.

Ju njoftojmë se bashkëngjitur kësaj shkrese gjeni dokumentacionin për sinjalet e mëposhtme:

- Signal Management – Multiple signal terms/muscular weakness/ athralgia
- Signal Management – Wernicke's Encephalopathy
- Signal Management – Mallory-Weiss Syndrome; Malnutrition

Për secilin prej sinjaleve të lartcekura, dokumentacioni është bashkëngjitur në tri versione gjuhësore: shqip, anglisht dhe serbisht.

Dokumentacioni është organizuar dhe bashkëngjitur përkatësisht për secilin numër protokolli, në mënyrë që të mundësohet identifikimi dhe shqyrtimi më i lehtë i materialeve përkatëse.

Me respekt,
Mr.Ph. Eralda Mullabazi
Personi përgjegjës për Farmakovigjilencë

SH.P.K. MEDITECH 1 810628270

Rruga Marigona Residence 10500 Preoce, Gracanicë
Tel: +383 49 229 221
Email: pv.safety@meditech-ks.com web: www.meditech-ks.com

Safety Signal Notification

Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®

Semaglutide

Multiple signal terms/ muscular weakness/arthralgia

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

Safety Surveillance

This confidential document is the property of Novo Nordisk. No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk. Access to this document must be restricted to relevant parties.

Table of contents

Page

Table of contents 2
1 Introduction 3
2 Signal Summary 3
3 Signal evaluation and conclusion 5

1 Introduction

On 12 May 2026 and 09 Jun 2026 Novo Nordisk received a request from Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA) to assess multiple signal terms (specified in below table) in relation to semaglutide.

In response to the SFDA request, Novo Nordisk has evaluated the available safety information for each of the requested signal terms in the context of the respective product(s). Semaglutide include Wegovy®, Rybelsus® and Ozempic®. The assessment takes into consideration the totality of the available evidence, as applicable and relevant to each individual signal term.

Novo Nordisk is committed to patient safety and continuously monitor the safety profile of Wegovy®, Rybelsus® and Ozempic® (semaglutide).

The benefit–risk profile of these products remains favourable.

Associate director	Mette Krøger Hare Safety Surveillance Post-marketing Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	07-Sep-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 11-June-2026 ☐ No
Trade name(s)	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®
Active substance(s)	Semaglutide
Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Semaglutide for type 2 diabetes mellitus, weight management and MASH indications. All pharmaceutical forms, routes of administration and strengths.
Product/Project details	Marketed product: ☒ Yes ☐ No Clinical development product: ☐ Yes ☒ No Trials impacted: N/A Countries where impacted trials are ongoing: N/A
Source/trigger of signal	☐ Internal Signal (Identified by Novo Nordisk) Source of Internal Signal ☒ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA)

Signal terms	*The signal terms are listed as received from SFDA:* Muscular weakness - Arthralgia Breath odour Dry mouth - Sleep disorder Polydipsia Miscarriage of partner - Polyuria - Maternal exposure during pregnancy Weight increased Weight loss poor Anger - Stress - Mood swings Sinus disorder (Condition aggravated) - Hypotension Increased appetite Hunger Sepsis - Lymphadenitis Hyperthyroidism Hair disorder Motion sickness - Hyperosmia
Date detected	12-May-26 and 09-Jun-2026
Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☐ Yes, if yes date of signal validation: N/A ☒ No, the signals were non-validated on 04-Sep-2026
Actions taken in relation to signal	No further actions in relations to the non-validation.
Evaluation of relevant safety data by Novo Nordisk has been completed at the time of notification	☒ Yes
Data sources included for signal evaluation	☐ Literature ☐ Clinical trials ☒ Post-marketing ☐ Health Authority databases ☐ Others, specify:[Other data source(s)]
Patient exposure	Ozempic/Rybelsus/Wegovy: 57,153,745 PYE

Summary of key data & conclusions	Based on the evaluation of the current cumulative safety data from the post-marketing experience with semaglutide, it is concluded that the totality of the available data for each of the requested signal terms, does not support a causal relationship between the use of semaglutide and the respective signal terms, hence all signals have been non-validated.

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	On 12 May 2026 and 09 Jun 2026 Novo Nordisk received a request from Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA) to assess multiple signal terms, including muscular weakness and arthralgia, in relation to semaglutide. No further information was provided in relation to the requested signals.
Data lock point	30-Apr-2026
MedDRA version	29.0
Search criteria – PTs included for analyses	Breath odour, Dry mouth, Sleep disorder, Polydipsia, Miscarriage of partner, Polyuria, Maternal exposure during pregnancy, Weight increased, Weight loss poor, Anger, Stress, Mood swings, Sinus disorder (Condition aggravated), Hypotension, Increased appetite, Hunger, Sepsis, Lymphadenitis, Hyperthyroidism, Hair disorder, Motion sickness, Hyperosmia, Muscular weakness, Arthralgia.
Method(s) of evaluation	The signals were evaluated through a high-level review of available post-marketing data for semaglutide (Rybelsus®, Ozempic® and Wegovy®); no additional data sources or detailed analyses were included.
Results	See table below

Adverse Event	Signal Source	Novo Nordisk response
-Muscular weakness -Arthralgia	Local Case(s)	"Muscular weakness": Cumulatively, 559 cases involving 571 events have been reported. The reporting rate remains low and stable at 0.01 per 1,000 PYE. Reported cases were assessed in the context of relevant confounding factors, including concomitant medications, lifestyle factors, and age-related conditions. No new safety concern has been identified to date. "Arthralgia": Cumulatively, 2,759 cases involving 2,917 events have been reported. The reporting rate remains low and stable at 0.05 per 1,000 PYE. Reported cases were assessed in the context of relevant confounding factors, including concomitant medications, lifestyle factors, and age-related conditions. No new safety concern has been identified to date.

-Breath odour	Local Case(s)	"Breath odour" is a non-specific symptom that may occur in association with gastrointestinal disorders and other relevant risks already described, as well as concomitant medications and underlying medical conditions. Available case information has generally been insufficient to support a meaningful causal assessment. No new safety concern has been identified to date.
-Dry mouth -Sleep disorder	Local Case(s)	"Dry mouth": Cumulatively, 1,841 cases involving 1,850 events have been reported. The reporting rate remains low and stable at 0.03 per 1,000 PYE. Reported cases were assessed in the context of relevant confounding factors, including concomitant medications, lifestyle factors, and age-related conditions. No new safety concern has been identified to date. "Sleep disorder": The reporting rate remains low and stable at 0.01 per 1,000 PYE. Reported cases are confounded by patients' medical histories and co-reported events. No new safety concern has been identified to date.
-Polydipsia	Local Case(s)	The reporting rate was low (<0.01 per 1,000 PYE) relative to cumulative post-marketing exposure to semaglutide. Cases were predominantly non-serious and originated from solicited sources. Polydipsia is not considered plausibly related to semaglutide's pharmacological mechanism and is more likely attributable to underlying diabetes or other patient factors. No new safety concern has been identified to date.
-Miscarriage of partner -Maternal exposure during pregnancy -Polyuria	Local Case(s)	The CCDS specifies that semaglutide should not be used during pregnancy. The post-marketing case evaluation includes cases of exposure in pregnant women, paternal exposure, and foetal exposure. Cumulatively, for pregnancy-related cases (SMQ Pregnancy and neonatal topics), 2,305 cases have been reported. Reporting rate is 0.05 per 1,000 PYE and stable over the cumulative period. Cumulatively, 13 cases of paternal exposure were received. No foetal outcomes were provided in these cases. Cumulatively, 2,135 cases of maternal exposure during pregnancy were reported. Limited information is provided in these cases, precluding a proper medical assessment. The current cumulative data from post-marketing sources did not indicate any evidence for a potentially causal association between the use of semaglutide and the adverse event of spontaneous abortion, nor any other pregnancy and foetal adverse outcomes. "Polyuria": Cumulatively, 101 cases of polyuria have been received, showing a constantly low reporting rate of <0.01 per 1,000 PYE. Reported cases were assessed

		in the context of relevant confounding factors, including concomitant medications, medical history, lifestyle factors, and age. Available information was generally insufficient for meaningful causal assessment, and no new safety concern has been identified to date.
-Weight increased	Local Case(s)	Reported cases of the PT "weight increased" are considered to reflect insufficient therapeutic response or lack of efficacy, rather than a new safety risk. This assessment is consistent with the intended pharmacological effects of semaglutide.
-Weight loss poor	Local Case(s)	Reported cases of the PT "weight loss poor" are considered to reflect insufficient therapeutic response or lack of efficacy, rather than a new safety risk. This assessment is consistent with the intended pharmacological effects of semaglutide.
-Anger -Stress -Mood swings	Local Case(s)	Cumulatively, 129, 1,469, and 209 events have been reported for the PTs "Anger", "Stress" and "Mood swings", respectively. Reporting rates remain low and stable (Anger: 0.00; stress: 0.03; mood swings: 0.00 per 1,000 PYE). Most events were non-serious and were frequently co-reported with psychiatric conditions and other symptoms, including anxiety, depression, fatigue, nausea, constipation, and headache. Available case information was generally limited and did not support a meaningful causal assessment. No new safety concern has been identified to date.
-Sinus disorder (condition aggravated) -Hypotension	Local Case(s)	"Sinus disorder": Cumulatively, 157 cases involving 157 events have been reported; the reporting rate remains very low and stable at 0.00 per 1,000 PYE. Most cases were non-serious (93.63%) and were commonly co-reported with nausea, headache, nasopharyngitis, and fatigue. The PT is not considered plausibly related to semaglutide's pharmacological mechanism and is more likely attributable to other patient factors. No new safety concern has been identified. The PT "hypotension" is included in the Wegovy® product label following an internal signal identified in May 2025 for semaglutide products. The signal was not validated for the type 2 diabetes indications (Rybelsus®/Ozempic®), as available clinical trial, post-marketing, and literature data were insufficient to establish a causal relationship with semaglutide in this population. Novo Nordisk continues to monitor this PT through routine pharmacovigilance activities, including quantitative signal detection. No new safety concern has been identified to date.
-Increased appetite	Local Case(s)	Reported cases of the PT "increased appetite" are considered to reflect insufficient therapeutic response or lack of efficacy, rather than a new safety risk. This assessment is consistent with the intended pharmacological effects of semaglutide.

	-Hunger	Local Case(s)	Reported cases of the PT "hunger" are considered to reflect insufficient therapeutic response or lack of efficacy, rather than a new safety risk. This assessment is consistent with the intended pharmacological effects of semaglutide.
	-Sepsis -Lymphadenitis	Local Case(s)	"Sepsis" and"lymphadenitis": Cumulatively, 322 cases involving 325 events of "sepsis" have been reported, with a low and stable reporting rate of 0.01 per 1,000 PYE. For "lymphadenitis," 17 cases have been reported, with a reporting rate of <0.01 per 1,000 PYE. Reported cases were assessed in the context of relevant confounding factors, including concomitant medications and underlying medical conditions. Available information was generally insufficient for meaningful causal assessment, or important confounders were present. No new safety signal has been identified to date.
	-Hyperthyroidism	Local Case(s)	For the PT "hyperthyroidism", 138 cases have been received cumulatively, reporting 138 events. Reporting rate is low and stable (<0.00 per 1000 PYE). Available case information has generally been insufficient for meaningful causal assessment, and in many cases important confounders and/or risk factors have been present. No new safety signal has been identified to date.
	-Hair disorder	Local Case(s)	"Hair disorder" is a non-specific term that may encompass various hair-related conditions and may be associated with underlying medical conditions, concomitant medications, nutritional or metabolic factors, and other patient-specific risks. For the PT "hair disorder", 14 cases have been received cumulatively. The reporting rate is very low (<0.01 per 1000 PYE) and stable over time Available case information has generally been insufficient to support a meaningful causal assessment. No new safety concern has been identified to date.
	-Motion sickness -Hyperosmia	Local case	For the PT "Motion sickness" 120 cases have been received cumulatively, and the reporting rate is stable and low (<0.01 events per 1000 PYE). Available case information has generally been insufficient for meaningful causal assessment, and in many cases important confounders and/or risk factors have been present. No new safety concern has been identified to date. For the LLT "Hyperosmia", 26 cases have been received cumulatively and the event rate is stable and low (<0.01 events per 1000 PYE). Hyperosmia is a non-specific symptom that may occur in association with nausea, as well as concomitant medications and underlying medical conditions. Available case information was generally insufficient for meaningful causal assessment. No new safety concern has been identified to date.

Conclusion	Based on the assessments presented above and the totality of the available data for each of the requested signal terms, Novo Nordisk considers that the available evidence does not support a causal relationship between the use of semaglutide and the respective signal terms hence all signals have been non-validated.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®
Semaglutide
Terma të shumëfishta të sinjalit / dobësi muskulore / artralgji

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarkë

Mbikëqyrja e Sigurisë

Ky dokument konfidencial është pronë e Novo Nordisk. Asnjë informacion i pabotuar që përmban ky dokument nuk mund të zbulohet pa miratimin paraprak me shkrim të Novo Nordisk. Qasja në këtë dokument duhet të kufizohet vetëm për palët përkatëse.

Përmbajtja ..... Error! Bookmark not defined.

1 Hyrje **3**

2 Përmbledhje e sinjalit **3**

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin **5**

1 Hyrje

Më 12 maj 2026 dhe 09 qershor 2026, Novo Nordisk mori një kërkesë nga Administrata Saudite e Ushqimit dhe Barnave (SFDA) për të vlerësuar disa terma sinjali (të specifikuar në tabelën më poshtë) lidhur me semaglutidën.

Në përgjigje të kërkesës së SFDA-s, Novo Nordisk ka vlerësuar informacionin e disponueshëm mbi sigurinë për secilin nga termat e kërkuar në kontekstin e produktit përkatës. Semaglutida përfshin Wegovy®, Rybelsus® dhe Ozempic®. Vlerësimi merr parasysh totalitetin e dëshmive të disponueshme, sa i përket secilit term sinjali individual.

Novo Nordisk është i përkushtuar ndaj sigurisë së pacientëve dhe monitoron vazhdimisht profilin e sigurisë së Wegovy®, Rybelsus® dhe Ozempic® (semaglutidë).

Profili përfitim–rrezik i këtyre produkteve mbetet i favorshëm.

Zëvendësdrejtor	Mette Krøger Hare Mbikëqyrja e Sigurisë Pas-marketingut Siguria Globale e Pacientit

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	7 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 11 qershor 2026 ☐ Jo
Emrat tregtarë	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®
Substancat aktive	Semaglutide

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Semaglutid për diabetin tip 2, menaxhimin e peshës dhe indikacionin MASH. Të gjitha format farmaceutike, mënyrat e administrimit dhe forcës.

Të dhënat për produktin/projektin	Produkt i tregtuar: ☒ Po ☐ Jo Produkt në zhvillim klinik: ☐ Po ☒ Jo **Studimet e prekura**: Nuk aplikohet **Vendet ku po vazhdojnë studimet e prekura**: Nuk aplikohet
Burimi/shkaktari i sinjalit	☐ Sinjal i Brendshëm (Identifikuar nga Novo Nordisk) Burimi i Sinjalit të Brendshëm ☒ Sinjal i Jashtëm (i Identifikuar nga Autoriteti Shëndetësor) Emri i Autoritetit Shëndetësor: Administrata e Ushqimit dhe Barnave e Arabisë Saudite (SFDA)
Termi i sinjalit	*Termat e sinjaleve janë renditur siç janë marrë nga SFDA:* Dobësi muskulore - Artralgia Erë e keqe e frymës Goja e thatë - Çrregullim i gjumit Polidipsia Humbja e shtatzënisë së partnerit - Poliuria - Ekspozim matern gjatë shtatzënisë Rritje peshe Humbje peshe e dobët Inat - Stres - Ndryshime të humorit Çrregullim i sinuseve (Gjendja përkeqësohet) - Hipotension Rritje e oreksit Uria Sepsis - Limfadenit Hipertiroidizëm Çrregullim i flokëve Sëmundje të lëvizjes - Hiperosmia
Data e identifikimit	12 Maj 2026 dhe 9 Qershor 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☐ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: Nuk aplikohet ☒ Jo: sinjalet nuk ishin të verifikuara më 04-Sht-2026

Masat e ndërmarra lidhur me sinjalin	Asnjë veprim tjetër lidhur me mosvlefshmërinë
Vlerësimi i të dhënave përkatëse të sigurisë nga Novo Nordisk është përfunduar në kohën e njoftimit	☒ Po
Burimet e të dhënave të përfshira në vlerësimin e sinjalit	☐ Literatura ☐Studimet klinike: ☒ Të dhënat pas hedhjes në treg ☐ Bazat e të dhënave të autoriteteve shëndetësore ☐ Të tjerët, specifiko: [Burim(i) tjetër(i) i dhënash]
Ekspozimi i pacientëve	Ozempic/Rybelsus/Wegovy: 57,153,745 PYE
Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	Duke u bazuar në vlerësimin e të dhënave aktuale kumulative të sigurisë nga përvoja pas-marketingut me semaglutid, përfundimi është se tërësia e të dhënave të disponueshme për secilin nga termat e sinjaleve të kërkuara, nuk mbështet një marrëdhënie shkakësore midis përdorimit të semaglutidit dhe termave përkatës të sinjaleve, prandaj të gjitha sinjalet nuk janë verifikuar.

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	Më 12 maj 2026 dhe 09 qershor 2026, Novo Nordisk mori një kërkesë nga Administrata Saudite e Ushqimit dhe Barnave (SFDA) për të vlerësuar disa sinjale, përfshirë dobësinë muskulore dhe artralgjinë, në lidhje me semaglutidin. Nuk u dha informacion shtesë në lidhje me sinjalet e kërkuara.
Data e mbylljes së të dhënave (Data lock point)	30 Prill 2026
Versioni i MedDRA	29.0

Kriteret e kërkimit –	Fryma e keqe, goja e thatë, çrregullim i gjumit, polidipsi, aborti i

termat e preferuar (PT) të përfshirë në analiza	partnerit, poliuri, ekspozimi i nënës gjatë shtatzënisë, shtim në peshë, humbje e dobët në peshë, zemërim, stres, ndryshime humori, çrregullim i sinuseve (gjendje e përkeqësuar), hipotension, oreks i shtuar, uri, sepsë, limfadenit, hipertiroidizëm, çrregullim i flokëve, marramendje në lëvizje, hiperoshmi, dobësi muskulore, artralgji.		
Metodat e vlerësimit	Sinjalet u vlerësuan përmes një shqyrtimi të nivelit të lartë të të dhënave të disponueshme pas marketingut për semaglutid (Rybelsus®, Ozempic® dhe Wegovy®); nuk u përfshinë burime të tjera të të dhënave ose analiza të detajuara.		
Rezultatet	**Ngjarje e padëshirueshme**	**Sinjal Burim**	**Përgjigjja e Novo Nordisk**
	Dobësi muskulore Artralgji	Rastet lokale	"Dobësi muskulore": Në mënyrë kumulative, janë raportuar 559 raste që përfshijnë 571 ngjarje. Shkalla e raportimit mbetet e ulët dhe stabile, në nivelin 0.01 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara janë vlerësuar duke marrë parasysh faktorët përkatës ngatërrues, përfshirë barnat e përdorura njëkohësisht, faktorët e stilit të jetesës dhe gjendjet e lidhura me moshën. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë. "Artralgji": Në mënyrë kumulative, janë raportuar 2,759 raste që përfshijnë 2,917 ngjarje. Shkalla e raportimit mbetet e ulët dhe stabile, në nivelin 0.05 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara janë vlerësuar duke marrë parasysh faktorët përkatës ngatërrues, përfshirë barnat e përdorura njëkohësisht, faktorët e stilit të jetesës dhe gjendjet e lidhura me moshën. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë.

	Era e keqe e	Rastet	"Era e keqe e frymëmarrjes" është

	frymëmarrjes	lokale	një simptomë jospecifike, e cila mund të shfaqet në lidhje me çrregullimet gastrointestinale dhe faktorë të tjerë përkatës të rrezikut të përshkruar tashmë, si dhe me përdorimin e njëkohshëm të barnave dhe gjendjet mjekësore ekzistuese. Informacioni i disponueshëm për rastet në përgjithësi ka qenë i pamjaftueshëm për të mundësuar një vlerësim kuptimplotë të lidhjes shkakësore. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë.
	Tharje e gojës Çrregullime të gjumit	Rastet lokale	''Tharje e gojës": Në mënyrë kumulative, janë raportuar 1,841 raste që përfshijnë 1,850 ngjarje. Shkalla e raportimit mbetet e ulët dhe stabile, në nivelin 0.03 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara janë vlerësuar duke marrë parasysh faktorët përkatës ngatërrues, përfshirë barnat e përdorura njëkohësisht, faktorët e stilit të jetesës dhe gjendjet e lidhura me moshën. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë. "Çrregullime të gjumit": Shkalla e raportimit mbetet e ulët dhe stabile, në nivelin 0.01 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara ndikohen nga historiku mjekësor i pacientëve dhe ngjarjet e raportuara njëkohësisht. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë.
	Polidipsia	Rastet lokale	Norma e raportimit ishte e ulët (<0,01 për 1,000 PYE) në krahasim me ekspozimin e kumulueshëm pas-marketingut ndaj semaglutidit. Rastet ishin kryesisht jo-serioze dhe vinin nga

			burime të kërkuara. Polidipsia nuk mund konsiderohet e lidhur në mënyrë të besueshme me mekanizmin farmacologjik të semaglutidit dhe është më e mundshme të jetë për

			shkak të diabetit të thellë ose faktorëve të tjerë të pacientit. Nuk është identifikuar ndonjë shqetësim i ri për sigurinë deri më tani.
	Abort spontan te partnerja Ekspozimi amësor gjatë shtatzënisë Poliuria	Rastet lokale	CCDS përcakton se semaglutidi nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë. Vlerësimi i rasteve pas-marketing përfshin rastet e ekspozimit te gratë shtatzëna, ekspozimit atëror dhe ekspozimit fetal. Në mënyrë kumulative, janë raportuar 2,305 raste të lidhura me shtatzëninë (SMQ – Temat e shtatzënisë dhe neonatale). Shkalla e raportimit është 0.05 për 1,000 PYE dhe ka mbetur stabile gjatë periudhës kumulative. Në mënyrë kumulative, janë pranuar 13 raste të ekspozimit atëror. Në këto raste nuk janë raportuar rezultate për fetusin. Në mënyrë kumulative, janë raportuar 2,135 raste të ekspozimit amësor gjatë shtatzënisë. Në këto raste është ofruar informacion i kufizuar, i cili pamundëson kryerjen e një vlerësimi të duhur mjekësor. Të dhënat aktuale kumulative nga burimet pas-marketing nuk kanë treguar asnjë dëshmi për një lidhje të mundshme shkakësore ndërmjet përdorimit të semaglutidit dhe ngjarjes së abortit spontan, apo ndonjë rezultati tjetër të padëshiruar lidhur me shtatzëninë dhe fetusin. "Poliuria": Së bashku, janë pranuar 101 raste të poliurisë, duke treguar një shkallë raportimi vazhdimisht të ulët <0.01 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara u vlerësuan në kontekstin e
			faktorëve të rëndësishëm të ndikimit, duke përfshirë medikamentet shoqëruese, historikun mjekësor, faktorët e stilit të jetesës dhe moshën. Informacioni i disponueshëm në përgjithësi nuk ishte i mjaftueshëm për një vlerësim domethënës të shkakut, dhe deri më

			tani nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri i sigurisë.
	Rritje e peshës	Rastet lokale	Rastet e raportuara për termin e preferuar (PT) "rritje e peshës" konsiderohen se pasqyrojnë përgjigje të pamjaftueshme terapeutike ose mungesë të efikasitetit, dhe jo një rrezik të ri për sigurinë. Ky vlerësim është në përputhje me efektet farmakologjike të synuara të semaglutidit.
	Humbje e pamjaftueshme e peshës	Rastet lokale	Rastet e raportuara për termin e preferuar (PT) "humbje e pamjaftueshme e peshës" konsiderohen se pasqyrojnë përgjigje të pamjaftueshme terapeutike ose mungesë të efikasitetit, dhe jo një rrezik të ri për sigurinë. Ky vlerësim është në përputhje me efektet farmakologjike të synuara të semaglutidit.
	Zemërim Stres Ndryshime të humorit	Rastet lokale	Në mënyrë kumulative, janë raportuar përkatësisht 129, 1,469 dhe 209 ngjarje për termat e preferuar (PT) "Zemërim", "Stres" dhe "Ndryshime të humorit". Shkallët e raportimit mbeten të ulëta dhe stabile (Zemërim: 0.00; Stres: 0.03; Ndryshime të humorit: 0.00 për 1,000 PYE). Shumica e ngjarjeve ishin jo serioze dhe shpesh ishin raportuar njëkohësisht me çrregullime psikiatrike dhe simptoma të tjera, përfshirë ankthin, depresionin, lodhjen, të përzierat, kapsllëkun dhe dhimbjen e kokës. Informacioni i disponueshëm për rastet

			ishte përgjithësisht i kufizuar dhe nuk mundësonte një vlerësim kuptimplotë të lidhjes shkakësore. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë.
	Çrregullim i sinuseve (përkeqësim i	Rastet lokale	"Çrregullim i sinuseve": Në mënyrë kumulative, janë raportuar 157 raste që përfshijnë 157 ngjarje; shkalla e

	gjendjes ekzistuese) Hipotension		raportimit mbetet shumë e ulët dhe stabile, në nivelin 0.00 për 1,000 PYE. Shumica e rasteve ishin jo serioze (93.63%) dhe zakonisht ishin raportuar njëkohësisht me të përzierat, dhimbjen e kokës, nazofaringitin dhe lodhjen. Ky term i preferuar (PT) nuk konsiderohet si i lidhur në mënyrë të besueshme me mekanizmin farmakologjik të semaglutidit dhe ka më shumë gjasa t'u atribuohet faktorëve të tjerë që lidhen me pacientin. Nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë. Termi i preferuar (PT) "hipotension" është përfshirë në informacionin e produktit Wegovy® pas identifikimit të një sinjali të brendshëm në maj të vitit 2025 për produktet që përmbajnë semaglutid. Sinjali nuk u validua për indikacionet e diabetit mellitus të tipit 2 (Rybelsus®/Ozempic®), pasi të dhënat e disponueshme nga studimet klinike, burimet pas-marketing dhe literatura shkencore ishin të pamjaftueshme për të vërtetuar një lidhje shkakësore me semaglutidin në këtë popullatë. Novo Nordisk vazhdon ta monitorojë këtë term të preferuar (PT) përmes aktiviteteve rutinë të farmakovigjilencës, përfshirë detektimin sasior të sinjaleve. Deri më tani, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë.
	Rritje e oreksit	Rastet lokale	Rastet e raportuara të PT "rritje e oreksit" konsiderohen të reflektojnë përgjigje të pamjaftueshme terapeutike ose mungesë efikasiteti, më shumë sesa një rrezik të ri për sigurinë. Ky vlerësim është në përputhje me efektet farmakologjike të synuara të semaglutidit.
	Uri	Rastet lokale	"Rastet e raportuara për termin e preferuar (PT) "uri" konsiderohen se pasqyrojnë përgjigje të pamjaftueshme terapeutike ose

			mungesë të efikasitetit, dhe jo një rrezik të ri për sigurinë. Ky vlerësim është në përputhje me efektet farmakologjike të synuara të semaglutidit.
	Sepsë Limfadenit	Rastet lokale	"Sepsis" dhe "limfadeniti": Në total, janë raportuar 322 raste që përfshijnë 325 ngjarje të "sepsis", me një shkallë të ulët dhe të qëndrueshme raportimi prej 0.01 për 1,000 PYE. Për "limfadenitin", janë raportuar 17 raste, me një shkallë raportimi <0.01 për 1,000 PYE. Rastet e raportuara u vlerësuan në kontekstin e faktorëve të rëndësishëm shoqërues, përfshirë medikamentet e njëkohshme dhe gjendjet mjekësore të mëparshme. Informacioni i disponueshëm ishte përgjithësisht i pamjaftueshëm për një vlerësim kuptimplotë shkakësor, ose ishin të pranishëm faktorë të rëndësishëm shoqërues. Asnjë sinjal i ri i sigurisë nuk është identifikuar deri tani.
	Hipertiroidizëm	Rastet lokale	Për PT "hipertiroidizmi", janë pranuar gjithsej 138 raste, duke raportuar 138 ngjarje. Shkalla e raportimit është e ulët dhe e qëndrueshme (<0,00 për 1000 PYE). Informacioni në dispozicion për rastet zakonisht ka qenë i pamjaftueshëm për një vlerësim kuptimplotë të shkakut, dhe në shumë raste kanë qenë të pranishëm faktorë të rëndësishëm përveç ose faktorë rrezik rreziku. Deri më tani nuk është identifikuar ndonjë sinjal i ri sigurie.
	Çrregullim i flokëve	Rastet lokale	"Çrregullim i flokëve" është një term jo specifik që mund të përfshijë gjendje të ndryshme lidhur me flokët dhe mund të lidhet me sëmundje themelore, medikamente të shoqëruara, faktorë ushqimorë ose metabolikë, dhe rreziqe të tjera specifike për pacientin. Për PT "çrregullim i flokëve", janë regjistruar në total 14 raste. Shkalla e raportimit është shumë e ulët (<0.01 për 1000 PYE)

			dhe qëndron e qëndrueshme me kalimin e kohës. Informacioni i disponueshëm për rastet përgjithësisht ka qenë i pamjaftueshëm për të mbështetur një vlerësim të qëndrueshëm shkaktar. Deri më sot nuk është identifikuar ndonjë shqetësim i ri i sigurisë.
	Sëmundja e lëvizjes Hiperosmia	Rastet lokale	Për PT "sëmundje të lëvizjes" janë marrë gjithsej 120 raste, dhe shpejtësia e raportimit është e qëndrueshme dhe e ulët (<0.01 ngjarje për 1000 PYE). Informacioni i disponueshëm për rastet në përgjithësi ka qenë i pamjaftueshëm për një vlerësim kuptimplotë të shkakut, dhe në shumë raste kanë qenë të pranishëm faktorë të rëndësishëm përveç ose faktorë rreziku. Deri më tani nuk është identifikuar ndonjë shqetësim i ri për sigurinë.
			Për LLT "Hiperosmi", janë pranuar gjithsej 26 raste dhe shpeshtësia e ngjarjeve është e qëndrueshme dhe e ulët (<0.01 ngjarje për 1000 PYE). Hiperosmia është një simptome jo-specifike që mund të ndodhë së bashku me të vjella, si dhe me medikamente të tjera dhe gjendje shëndetësore ekzistuese. Informacioni i disponueshëm për rastet ishte përgjithësisht i pamjaftueshëm për një vlerësim kuptimplotë të shkakut. Deri tani, nuk është identifikuar ndonjë shqetësim i ri për sigurinë.
Përfundim	Duke u bazuar në vlerësimet e paraqitura më sipër dhe totalitetin e të dhënave të disponueshme për secilin nga termat e sinjalit të kërkuar, Novo Nordisk konsideron se provat e disponueshme nuk mbështesin një marrëdhënie shkakësore midis përdorimit të semaglutidit dhe termave përkatës të sinjalit, ndaj të gjithë sinjalet janë të pavërtetuara.		

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Semaglutide
Višestruki termini signala / mišićna slabost / artralgija

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danska

Nadzor bezbednosti

Ovaj poverljivi dokument je vlasništvo Novo Nordisk-a. Nijedna neobjavljena informacija sadržana u ovom dokumentu ne sme se otkrivati bez prethodnog pismenog odobrenja Novo Nordiska. Pristup ovom dokumentu treba da bude ograničen samo na relevantne strane.

Sadržaj ..... Error! Bookmark not defined.

1 Uvod **3**

2 Sažetak signala **3**

3 Procena i zaključak za signal **4**

1 Uvod

Dana 12. maja 2026. i 09. juna 2026., Novo Nordisk je primio zahtev od Saudijske uprave za hranu i lekove (SFDA) da proceni nekoliko signalnih termina (navedenih u tabeli ispod) u vezi sa semaglutidom.

Kao odgovor na zahtev SFDA, Novo Nordisk je procenio dostupne podatke o bezbednosti za svaki od traženih termina u kontekstu relevantnog proizvoda. Semaglutid obuhvata Wegovy®, Rybelsus® i Ozempic®. Procena uzima u obzir celokupnu raspoloživu evidenciju za svaki pojedinačni signalni termin.

Novo Nordisk je posvećen bezbednosti pacijenata i stalno prati bezbednosni profil Wegovy®, Rybelsus® i Ozempic® (semaglutid).

Profil koristi i rizika ovih proizvoda ostaje povoljan.

Zamenik direktora	Mette Krøger Hare Nadzor bezbednosti nakon stavljanja u promet Globalna bezbednost pacijenata

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	7 septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 11. juni 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®
Aktivne supstance	Semaglutide

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Semaglutid za dijabetes tip 2, upravljanje težinom i indikaciju MASH. Sve farmaceutske forme, načini primene i jačine.
Podaci o proizvodu/projektu	Prodajni proizvod: ☒ Da ☐ Ne Proizvod u kliničkom razvoju: ☐ Da ☒ Ne **Pogođene studije:** Ne primenjuje se **Zemlje u kojima pogođene studije i dalje traju:** Ne primenjuje se

Izvor/uzročnik signala	☐ Interni signal (identifikovan od strane Novo Nordisk) Izvor internog signala ☒ Spoljašnji signal (identifikovan od strane zdravstvenih vlasti) Ime zdravstvene vlasti: Administracija za hranu i lekove Saudijske Arabije (SFDA)
Termin signala	*Termini signala navedeni su onako kako su primljeni od strane SFDA:* Mišićna slabost – artralgija Neprijatan zadah Suva usta – poremećaj spavanja Polidipsija Gubitak trudnoće kod partnerke – poliurija – izloženost majke tokom trudnoće Povećanje telesne mase Nedovoljan gubitak telesne mase Bes – stres – promene raspoloženja Poremećaj sinusa (pogoršanje stanja) – hipotenzija Povećan apetit Glad Sepsa – limfadenitis Hipertireoza Poremećaj kose Bolest kretanja – hiperosmija
Datum identifikacije	12. maj 2026. i 9. jun 2026.
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne

Validiran signal	☐ Da, ako da, datum validacije signala: Ne primenjuje se ☒ Ne signali nisu bili verificirani 04.-og Sep 2026.
Preduzete mere u vezi sa signalom	Nijedna druga akcija u vezi sa ništavnošću
Procena relevantnih bezbednosnih podataka od strane kompanije Novo Nordisk završena je u trenutku dostavljanja obaveštenja	☒ Da
Izvori podataka uključeni u procenu signala	☐ Literatura ☐ Kliničke studije ☒ Podaci nakon stavljanja leka u promet ☐ Baze podataka zdravstvenih regulatornih agencija (FAERS) ☐ Ostalo, navesti: [Drugi(i) izvor(i) podataka]
Izloženost pacijenata	Ozempic/Rybelsus/Wegovy: 57,153,745 PYE

3 Procena i zaključak za signal

Odgovarajući kontekst za procenu	Dana 12. maja 2026. godine i 9. juna 2026. godine, kompanija Novo Nordisk primila je zahtev od Saudijske uprave za hranu i lekove (SFDA) da proceni nekoliko signala, uključujući mišićnu slabost i artralgiju, u vezi sa semaglutidom. Nisu dostavljene dodatne informacije u vezi sa traženim signalima.
Datum preseka podataka (Data lock point)	30. april 2026.
Verzija MedDRA	29.0
Kriterijumi pretrage – preferirani termini (PT) obuhvaćeni analizama	Neprijatan zadah, suva usta, poremećaj spavanja, polidipsija, gubitak trudnoće kod partnerke, poliurija, izloženost majke tokom trudnoće, povećanje telesne mase, nedovoljan gubitak telesne mase, bes, stres, promene raspoloženja, poremećaj sinusa (pogoršanje stanja), hipotenzija, povećan apetit, glad, sepsa, limfadenitis, hipertireoza, poremećaj kose, bolest kretanja, hiperosmija, mišićna slabost, artralgija.

Metode procene	Signali su procenjeni na osnovu opšteg pregleda dostupnih postmarketinških podataka o semaglutidu (Rybelsus®, Ozempic® i Wegovy®); drugi izvori podataka niti detaljne analize nisu bili uključeni.		
Rezultatet	**Neželjeni događaj**	**Izvor**	**Odgovor kompanije Novo Nordisk**
	Mišićna slabost Artralgija	Lokalni slučajevi	„Mišićna slabost“: Kumulativno je prijavljeno 559 slučajeva koji obuhvataju 571 događaj. Stopa prijavljivanja ostaje niska i stabilna, na nivou od 0,01 na 1.000 PYE. Prijavljeni slučajevi procenjeni su uzimajući u obzir relevantne zbunjujuće faktore, uključujući istovremeno primenjivane lekove, faktore životnog stila i stanja povezana sa uzrastom. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem. „Artralgija“: Kumulativno je prijavljeno 2.759 slučajeva koji obuhvataju 2.917 događaja. Stopa prijavljivanja ostaje niska i stabilna, na nivou od 0,05 na 1.000 PYE. Prijavljeni slučajevi procenjeni su uzimajući u obzir relevantne zbunjujuće faktore, uključujući istovremeno primenjivane lekove, faktore životnog stila i stanja povezana sa

			uzrastom. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem.

	Neprijatan zadah	Lokalni slučajevi	„Neprijatan zadah" je nespecifičan simptom koji se može javiti u vezi sa gastrointestinalnim poremećajima i drugim relevantnim faktorima rizika koji su već opisani, kao i sa istovremenom primenom lekova i postojećim zdravstvenim stanjima. Dostupne informacije o slučajevima uglavnom su bile nedovoljne za sprovođenje smislene procene uzročne povezanosti. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem.
	Suva usta Poremećaji spavanja	Lokalni slučajevi	„Suva usta": Kumulativno je prijavljen 1.841 slučaj koji obuhvata 1.850 događaja. Stopa prijavljivanja ostaje niska i stabilna, na nivou od 0,03 na 1.000 PYE. Prijavljeni slučajevi procenjeni su uzimajući u obzir relevantne zbunjujuće faktore, uključujući istovremeno primenjivane lekove, faktore životnog stila i stanja povezana sa uzrastom. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem. „Poremećaji spavanja": Stopa prijavljivanja ostaje niska i stabilna, na nivou od 0,01 na 1.000 PYE. Na prijavljene slučajeve utiču medicinska anamneza pacijenata i istovremeno prijavljeni događaji. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem.
	Polidipsija	Lokalni slučajevi	Stopa izveštavanja bila je niska (<0,01 na 1.000 PYE) u poređenju sa kumulativnom postmarketinškom izloženošću semaglutidu. Slučajevi su uglavnom bili bezazleni i dolazili iz proverenih izvora.

			Polidipsija se ne može pouzdano smatrati povezanim sa farmakološkim mehanizmom semaglutida i verovatnije je da je posledica loše kontrolisanog dijabetesa ili drugih faktora kod pacijenata. Za sada nije identifikovana nikakva nova bezbednosna zabrinutost.
	Spontani pobačaj kod partnerke Majčinska izloženost tokom trudnoće Poliurija	Lokalni slučajevi	CCDS navodi da semaglutid ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće. Procena slučajeva nakon stavljanja u promet uključuje slučajeve izloženosti kod trudnica, očinske izloženosti i fetalne izloženosti. Kumulativno, prijavljeno je 2.305 slučajeva vezanih za trudnoću (SMQ – teme trudnoće i neonatalne). Stopa prijavljivanja je 0,05 na 1.000 PYE i ostala je stabilna tokom kumulativnog perioda. Kumulativno, primljeno je 13 slučajeva očinske izloženosti. U tim slučajevima nisu prijavljeni rezultati za fetus. Kumulativno, prijavljeno je 2.135 slučajeva majčinske izloženosti tokom trudnoće. U ovim slučajevima je dostavljena ograničena informacija, koja onemogućava pravilnu medicinsku procenu. Trenutni kumulativni podaci iz post-marketinških izvora nisu pokazali nikakav dokaz o mogućoj kauzalnoj vezi između upotrebe semaglutida i spontanog pobačaja, niti bilo kog drugog neželjenog ishoda vezanog za trudnoću i fetus. „Poliurija“: Ukupno je prijavljeno 101 slučaj poliurije, što pokazuje stalno nisku stopu prijavljivanja <0,01 na 1.000 PYE.

			Prijavljeni slučajevi su procenjivani u kontekstu važnih faktora uticaja, uključujući pridružene lekove, medicinsku istoriju, faktore životnog stila i starost. Dostupne informacije generalno nisu bile dovoljne za

			značajnu procenu uzroka, i do sada nije identifikovan nijedan novi problem sa bezbednošću.
	Povećanje težine	Lokalni slučajevi	Prijavljeni slučajevi za preferisani termin (PT) „povećanje težine“ smatraju se odražavaju nedovoljni terapijski odgovor ili nedostatak efikasnosti, a ne novi bezbednosni rizik. Ova procena je u skladu sa farmakološkim efektima koje semaglutid treba da ima.
	Nepotpuni gubitak težine	Lokalni slučajevi	Prijavljeni slučajevi za omiljeni termin (PT) „nedovoljno gubitka težine“ smatraju se odražavaju nedovoljni terapeutski odgovor ili nedostatak efikasnosti, a ne novu bezbednosnu opasnost. Ova procena je u skladu sa željenim farmakološkim efektima semaglutida.
	Bes Stres Promene raspoloženja	Lokalni slučajevi	Kumulativno, prijavljeno je ukupno 129, 1.469 i 209 događaja za preferirane termine (PT) „Bes“, „Stres“ i „Promene raspoloženja“. Nivoi prijavljivanja ostaju niski i stabilni (Bes: 0,00; Stres: 0,03; Promene raspoloženja: 0,00 na 1.000 PYE). Većina događaja nije bila ozbiljna i često su prijavljivana istovremeno sa psihijatrijskim poremećajima i drugim simptomima, uključujući anksioznost, depresiju, umor, mučninu, zatvor i glavobolju.

			Informacije dostupne za slučajeve su generalno bile ograničene i nisu omogućavale potpunu procenu uzročne veze. Do sada, nije identifikovan nijedan novi sigurnosni problem.
	Poremećaj sinusa (pogoršanje postojeće situacije) Hipotenzija	Lokalni slučajevi	„Poremećaj sinusa“: Kumulativno je prijavljeno 157 slučajeva koji uključuju 157 događaja; stopa prijavljivanja ostaje veoma niska i stabilna, na nivou od 0,00 na 1.000 PYE. Većina slučajeva nije bila ozbiljna (93,63%) i obično su prijavljivana istovremeno sa

			mučninom, glavoboljom, nazofaringitisom i umorom. Ovaj preferirani termin (PT) se ne smatra da je pouzdano povezan sa farmakološkim mehanizmom semaglutida i verovatnije je da se pripisuje drugim faktorima vezanim za pacijenta. Nije identifikovan nijedan novi sigurnosni problem. Preferirani termin (PT) „hipotenzija“ je uključen u informacije o proizvodu Wegovy® nakon identifikacije unutrašnjeg signala u maju 2025. godine za proizvode koji sadrže semaglutid. Signal nije validiran za indikacije tip 2 dijabetesa (Rybelsus®/Ozempic®), jer dostupni podaci iz kliničkih studija, post-marketing izvora i naučne literature nisu bili dovoljni da se potvrdi uzročna veza sa semaglutidom u ovoj populaciji. Novo Nordisk i dalje prati ovaj omiljeni termin (PT) kroz redovne aktivnosti farmakovigilancije, uključujući kvantitativno otkrivanje signala. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem.
	Povećanje apetita	Lokalni slučajevi	Prijavljeni slučajevi kod PT “povećan apetit” smatraju se odražavaju nedovoljni terapeutski odgovor ili nedostatak efikasnosti, više nego novi bezbednosni rizik. Ova procena je u skladu sa ciljnim farmakološkim efektima semaglutida.
	Urija	Lokalni slučajevi	Prijavljeni slučajevi za omiljeni termin (PT) „glad“ se smatraju da odražavaju nedovoljni terapijski odgovor ili nedostatak efikasnosti, a ne novi bezbednosni rizik. Ova procena je u skladu sa farmakološkim efektima koje semaglutid ima.
	Sepsa Limfadenit	Lokalni slučajevi	„Sepse“ i „limfadenitis“: Ukupno je prijavljeno 322 slučaja koji uključuju 325 događaja „sepse“, sa niskom i stabilnom stopom prijavljivanja od 0,01 na 1.000 PYE. Za „limfadenitis“ prijavljeno je 17

			slučajeva, sa stopom prijavljivanja <0,01 na 1.000 PYE. Prijavljeni slučajevi su ocenjeni u kontekstu važnih pratećih faktora, uključujući istovremene lekove i prethodna medicinska stanja. Dostupne informacije su uglavnom bile nedovoljne za sveobuhvatnu procenu uzročno-posledične veze, ili su prisutni bili značajni prateći faktori. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni signal.
	Hipertireoza	Lokalni slučajevi	Za PT „hipertireoidizam“, ukupno je prijavljeno 138 slučajeva, sa 138 prijavljenih događaja. Stopa izveštavanja je niska i stabilna (<0,00 na 1000 PYE). Informacije dostupne za slučajeve uglavnom su bile nedovoljno potpune za smisleno procenjivanje uzroka, i u mnogim slučajevima prisutni su bili značajni faktori osim ili faktori rizika. Do sada nije identifikovan nijedan novi sigurnosni signal.
	Poremećaj kose	Lokalni slučajevi	"Poremećaj kose" je nespecifičan izraz koji može obuhvatiti različita stanja vezana za kosu i može biti povezan sa osnovnim bolestima, pratećim lekovima, nutritivnim ili metaboličkim faktorima, kao i drugim specifičnim rizicima za pacijenta. Za PT 'poremećaj kose', ukupno je prijavljeno 14 slučajeva. Stopa prijavljivanja je veoma niska (<0,01 na 1000 PYE) i ostaje stabilna tokom vremena. Dostupne informacije o slučajevima uglavnom nisu bile dovoljne da podrže robustnu procenu uzročnosti. Do danas nisu identifikovani novi bezbednosni problemi. Do danas nisu identifikovani novi bezbednosni problemi.
	-Bolest kretanja -Hiperosmija	Lokalni slučajevi	Za PT 'poremećaji pokreta' prijavljeno je ukupno 120 slučajeva, a brzina izveštavanja je stabilna i niska (<0,01 događaj na 1000 PYE). Informacije dostupne za slučajeve uglavnom su bile nedovoljno za značajnu procenu uzroka, i u mnogim slučajevima prisutni su

			važni faktori pored ili faktori rizika. Do sada nije identifikovana nikakva nova bezbednosna zabrinutost..
			Za LLT „Hiperosmija" prihvaćeno je ukupno 26 slučajeva, a učestalost događaja je stabilna i niska (<0,01 događaj na 1000 PYE). Hiperosmija je nespecifičan simptom koji se može javiti zajedno sa mučninom, kao i uz druge lekove i postojeća zdravstvena stanja. Dostupne informacije o slučajevima uglavnom nisu bile dovoljne za smislnu procenu uzroka. Do sada nije identifikovana nijedna nova zabrinutost za bezbednost.
Zaključak	Na osnovu gore predstavljenih procena i ukupnih dostupnih podataka za svaki od traženih signala, Novo Nordisk smatra da dostupni dokazi ne podržavaju uzročnu vezu između upotrebe semaglutida i odgovarajućih signala, pa su svi signali nepotvrđeni.		

Safety Signal Notification

Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®

Semaglutide

Wernicke's encephalopathy

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

Safety Surveillance

This confidential document is the property of Novo Nordisk. No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk. Access to this document must be restricted to relevant parties.

Table of contents

Page

Table of contents 2

1 Introduction 3

2 Signal Summary 3

3 Signal evaluation and conclusion 6

1 Introduction

On 06-AUG-2026 Novo Nordisk validated a signal of Wernicke's encephalopathy for Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®.

Novo Nordisk has conducted a comprehensive signal evaluation, and appropriate actions have been decided. All currently available relevant information regarding the signal is included in this notification.

Novo Nordisk is committed to patient safety and continuously monitor the safety profile of our GLP-1 RA products. The benefit risk profile of the product is still considered favourable.

Associate director	Brian Sonne Stage Safety Surveillance Post-marketing Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	29-SEP-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 06-AUG-2026 ☐ No
Trade name(s)	Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Active substance(s)	Semaglutide
Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Semaglutide for type 2 diabetes mellitus, weight management and MASH indication. All pharmaceutical forms, routes of administration and strengths.
Product/Project details	Marketed product: ☒ Yes ☐ No Clinical development product: ☐ Yes ☒ No Trials impacted: N/A Countries where impacted trials are ongoing: N/A
Source/trigger of signal	☒ Internal Signal (Identified by Novo Nordisk) Source of Internal Signal: Literature and internal safety data evaluation ☐ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: N/A
Signal term	Wernicke's encephalopathy
Date detected	29-APR-2026

Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☒ Yes, if yes date of signal validation: 06-AUG-2026 ☐ No
Signal Closed	☒ Yes If yes, date of signal closure: 29-SEP-2026 ☐ No
Actions taken in relation to signal	N/A
Evaluation of relevant safety data by Novo Nordisk has been completed at the time of notification	☒ Yes ☐ No, evaluation across data sources is pending and will be shared as part of a follow up signal notification in a timely manner.
Data sources included for signal evaluation	☒ Literature ☒ Clinical trials ☒ Post-marketing ☒ Health Authority databases (FAERS) ☒ Others: drug class labels
Patient exposure	Ozempic: 40,649,922 PYE Wegovy: 3,888,371 PYE Rybelsus: 7,121,286 PYE

Summary of key data & conclusions	**Post-marketing:** Eighteen post-marketing WE cases and five serious vitamin B1 deficiency cases (including two cases reporting both events) were identified. While the available post-marketing data are insufficient to establish causality, they suggest that clinically significant thiamine deficiency and associated neurological sequelae may occur in susceptible individuals, and a contribution of treatment-associated nutritional deficiency to the occurrence of WE cannot be excluded. **Literature:** The literature review of the 4 publications did not identify robust epidemiological studies evaluating the association between semaglutide and WE. The available evidence consisted of a case report and pharmacovigilance analyses based on FAERS and VigiBase data. While these publications support the biological plausibility of WE occurring in the context of GLP-1 receptor agonist-associated gastrointestinal adverse events, reduced nutritional intake, weight loss, and thiamine deficiency, they are subject to the inherent limitations of spontaneous reporting data and cannot establish causality. Overall, the literature provides supportive signal-generating evidence but does not materially strengthen the level of evidence beyond that obtained from the post-marketing case review. **Clinical data:** While no events of serious vitamin B1 deficiency, Wernicke's encephalopathy, Wernicke–Korsakoff syndrome or Korsakoff's syndrome were identified, such findings are not unexpected. These conditions generally represent severe manifestations of thiamine deficiency, and early symptoms or nutritional deficiencies would likely be recognized and treated before progression to advanced neurological disease in the closely monitored clinical trial setting. **Health Authority databases (FAERS):** FAERS disproportionality analyses demonstrated disproportionate reporting of WE and vitamin B1 deficiency for semaglutide. Similar findings were observed at the product level, with disproportionate reporting of vitamin B1 deficiency, Wernicke's encephalopathy, and the grouped Wernicke-related terms for Wegovy, and disproportionate reporting of Wernicke's encephalopathy and the grouped Wernicke-related terms for Ozempic. In addition, disproportionate reporting of Wernicke's encephalopathy was observed for Mounjaro. The observation of disproportionate reporting for Wernicke's encephalopathy with another incretin-based therapy suggests that the findings may not be unique to semaglutide. **Other data sources:** Labels of non-NN GLP-1 RA did not contain information on Wernicke's encephalopathy or other relevant terms. **Conclusion**:

	Findings across post-marketing reports, published case reports, spontaneous-reporting database analyses, and a small number of serious post-marketing cases of thiamine deficiency, including cases overlapping with WE, consistently suggest a biologically plausible pathway involving severe gastrointestinal adverse events, reduced nutritional intake, weight loss, thiamine deficiency, and subsequent development of WE. While the available evidence is insufficient to establish a direct causal association, the possibility that treatment-related nutritional compromise and subsequent thiamine deficiency may contribute to the occurrence of WE in susceptible patients cannot be excluded. A related signal evaluation of "Malnutrition" assessed nutritional compromise associated with GLP-1 RAs, including Wernicke's encephalopathy. Based on the totality of evidence, the signal was closed as a new aspect of the existing important identified risk of Gastrointestinal adverse events, with malnutrition considered a rare downstream consequence of severe gastrointestinal adverse events. The "Warnings and precautions for use" section of the CCSI for "Gastrointestinal effects and dehydration" will therefore be updated to address malnutrition. This update is considered to adequately address Wernicke's encephalopathy by explicitly covering vitamin B1 (thiamine) deficiency and serious nutritional consequences of severe gastrointestinal adverse reactions.

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	The European Medicines Agency (EMA) has requested that the next Periodic Safety Update Report (PSUR) include a description of two published articles reporting Wernicke's encephalopathy (WE) in patients treated with semaglutide, together with a review of the relevant literature on this topic. Semaglutide is associated with gastrointestinal adverse events, including nausea, vomiting and reduced appetite. The biologically plausible mechanism is indirect, whereby semaglutide-related gastrointestinal adverse events may contribute to nutritional deficiency.
Data lock point	30-APR-2026
MedDRA version	29.0
Search criteria – PTs included for analyses	Vitamin B1 deficiency, Wernicke's encephalopathy, Wernicke-Korsakoff syndrome and Korsakoff's syndrome
Method(s) of evaluation	**Parameters for the Post-marketing evaluation:** **Parameter** | **Details**

Cumulative PM events	Review of all post-marketing cases, taking into consideration: relevant time to onset, medical history and concomitant medication.

Parameters for the literature evaluation:

Parameter	Details
Method of selection of relevant hits	Original investigations evaluating the risk of Wernicke's encephalopathy, Korsakoff's syndrome, Thiamine deficiency or vitamin B1 deficiency associated with the use of GLP-1 RA treatment/semaglutide.

Parameters for the clinical data evaluation:

Parameter	Details
Cumulative CT events	Cumulative serious and non-serious adverse events reported during the randomised, controlled periods from completed Phase 3 studies were included. A completed study was defined as having a final CTR at DLP.

Parameters for the Health Authority databases (FAERS) evaluation:

Parameter	Details
Statistical thresholds	EBGM scores ≥2, EB05≥1
Method of selection of relevant hits	FAERS data analysis for the PTs vitamin B1 deficiency, Wernicke's encephalopathy, Wernicke-Korsakoff syndrome and Korsakoff's syndrome. The analysis was done both on an ingredient level and on a product level. The analysis were done for the single PTs and for the PTs as a group. Outputs with EBGM scores for non-Novo Nordisk GLP-1 RAs were included for reference.

Parameters for other data source evaluation:

Parameter	Details
Non-NN labels	Review of labels from EMA and FDA for GLP-1 RAs

Results

Post-marketing analysis:

Cumulative PM events: 18 events in 18 cases (all Wernicke's encephalopathy). All spontaneous reports. The event rate was very low (<0.001/1000 PYE), reflecting the small number of reported cases relative to cumulative post-marketing exposure.

Temporal relationship: Onset latency available for 4 cases: 0 days, 161 days, 392 days, 639 days

Relevant medical history: Potentially relevant medical history: Chronic kidney disease (6%), chronic obstructive pulmonary disease (6%), Irritable bowel syndrome (6%), substance abuse (6%), thyroid disorder (6%)

Relevant concomitant medication:

- Evidence of nausea/vomiting or impaired gastric emptying: Metoclopramide, Ondansetron, Domperidone
- Evidence of nutritional deficiency or concern for deficiency: Thiamine, Vitamin B12, Folic acid, Vitamin B6
- Potential malabsorption or chronic illness: Pancreatin
- Potential contribution to thiamine depletion: Torasemide (±spironolactone)

	Literature analysis: Literature review of the publications did not identify robust epidemiological studies evaluating the association between semaglutide and WE. **Clinical data analysis:** No events were identified from the clinical database. **Health Authority databases (FAERS) analysis:** FAERS disproportionality analyses demonstrated disproportionate reporting of WE and vitamin B1 deficiency for semaglutide. **Other data analysis:** Labels of non-NN GLP-1 RA did not contain information on Wernicke's encephalopathy or other relevant terms.
Conclusion	The available evidence does not permit a robust assessment of a causal relationship between semaglutide and WE due to the limited number of cases, variable diagnostic certainty, and the absence of supportive epidemiological evidence. However, findings across post-marketing reports, published case reports, spontaneous-reporting database analyses, and a small number of serious post-marketing cases of thiamine deficiency, including cases overlapping with WE, consistently suggest a biologically plausible pathway involving severe gastrointestinal adverse events, reduced nutritional intake, weight loss, thiamine deficiency, and subsequent development of WE. While the available evidence is insufficient to establish a direct causal association, the possibility that treatment-related nutritional compromise and subsequent thiamine deficiency may contribute to the occurrence of WE in susceptible patients cannot be excluded. A related signal of "Malnutrition" was validated on 27-JUL-2026 . The signal assessment included a broader evaluation of nutritional compromise associated with GLP-1 RAs, including severe outcomes such as Wernicke's encephalopathy. Based on the totality of evidence, the signal of Malnutrition was closed on 29-SEP-2026 as a new aspect of the existing important identified risk of Gastrointestinal adverse events, as malnutrition was considered a rare downstream consequence of severe gastrointestinal adverse events. Consequently, the "Warnings and precautions for use" section of the CCSI for "Gastrointestinal effects and dehydration" will be updated to also address malnutrition. Wernicke's encephalopathy is considered adequately addressed by this update, as the proposed warning explicitly addresses vitamin B1 (thiamine) deficiency and serious nutritional consequences associated with severe gastrointestinal adverse reactions.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Semaglutide
Encefalopatia e Wernickes

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarkë

Mbikëqyrja e Sigurisë

Ky dokument konfidencial është pronë e Novo Nordisk. Asnjë informacion i pabotuar që përmban ky dokument nuk mund të zbulohet pa miratimin paraprak me shkrim të Novo Nordisk. Qasja në këtë dokument duhet të kufizohet vetëm për palët përkatëse.

1 Hyrje 3
2 Përmbledhje e sinjalit 3
3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin 6

1 Hyrje

Më 06-AGU-2026, Novo Nordisk konfirmoi një sinjal të encefalopatisë së Wernickes për Ozempic®, Rybelsus® dhe Wegovy®.

Novo Nordisk ka kryer një vlerësim të plotë të sinjalit, dhe janë vendosur veprime të përshtatshme. Të gjitha informacionet aktualisht të disponueshme lidhur me sinjalin janë përfshirë në këtë njoftim.

Novo Nordisk është i përkushtuar ndaj sigurisë së pacientëve dhe monitoron vazhdimisht profilin e sigurisë së produkteve tona GLP-1 RA. Profili i dobishmërisë ndaj rrezikut të produktit ende konsiderohet i favorshëm.

Zëvendësdrejtor	Brian Sonne Stage Mbikëqyrja e Sigurisë Pas-marketingut Siguria Globale e Pacientit

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	29 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 6 gusht 2026. ☐ Jo
Emrat tregtarë	Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Substancat aktive	Semaglutide

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Semaglutid për diabetin tip 2, menaxhimin e peshës dhe indikacionin MASH. Të gjitha format farmaceutike, mënyrat e administrimit dhe forcës.
Të dhënat për produktin/projektin	Produkt i tregtuar: ☒ Po ☐ Jo Produkt në zhvillim klinik: ☐ Po ☒ Jo **Studimet e prekura**: Nuk aplikohet **Vendet ku po vazhdojnë studimet e prekura**: Nuk aplikohet
Burimi/shkaktari i sinjalit	☒ Sinjal i Brendshëm (Identifikuar nga Novo Nordisk) Burimi i Sinjalit të Brendshëm: Letërsia dhe vlerësimi i të dhënave të sigurisë së brendshme ☐ Sinjal i Jashtëm (i Identifikuar nga Autoriteti Shëndetësor)

	Emri i Autoritetit Shëndetësor: Nuk aplikon
Termi i sinjalit	Encefalopatia e Wernickes
Data e identifikimit	29 Prill 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☒ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: 6 Gusht 2026 ☐ Jo:
Sinjali i Mbyllur	☒ Po Nëse po, data e mbylljes së sinjalit: 29 Shtator 2026 ☐ Jo

Masat e ndërmarra lidhur me sinjalin	Nuk aplikohet
Vlerësimi i të dhënave përkatëse të sigurisë nga Novo Nordisk është përfunduar në kohën e njoftimit	☒ Po ☐ Jo, vlerësimi nëpër burime të të dhënave është në pritje dhe do të ndahet si pjesë e një njoftimi të mëvonshëm në kohë.
Burimet e të dhënave të përfshira në vlerësimin e sinjalit	☒ Literatura ☒Studimet klinike: ☒ Të dhënat pas hedhjes në treg ☒ Bazat e të dhënave të autoriteteve shëndetësore (FAERS) ☒ Të tjera, specifikoni: etiketa të klasës së barnave
Ekspozimi i pacientëve	Ozempic: 40,649,922 PYE Wegovy: 3,888,371 PYE Rybelsus: 7,121,286 PYE
Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	**Pas-marketingut:** Janë identifikuar tetëmbëdhjetë raste të WE pas-marketingut dhe pesë raste të mungesës serioze të vitaminës B1 (përfshirë dy raste që raportuan të dy ngjarjet). Ndërsa të dhënat në dispozicion pas-marketingut nuk janë të mjaftueshme për të vendosur shkakësinë, ato sugjerojnë që mungesa klinikisht e rëndësishme e tiaminës dhe pasojat neurologjike të lidhura mund të ndodhin te individë të ndjeshëm, dhe nuk mund të përjashtohet një kontribut i mungesës së ushqyerjes së lidhur me trajtimin në shfaqjen e WE-së. **Literatura:** Rishikimi i literaturës së 4 publikationeve nuk identifikoi studime epidemiologjike të forta që të vlerësojnë lidhjen midis semaglutidit dhe WE. Evidenca e disponueshme përbëhej nga një raport rasti dhe analiza farmakovigjilence bazuar në të dhënat e FAERS dhe VigiBase. Ndërsa këto publikime mbështesin mundësinë biologjike që WE të ndodhë në kontekstin e efekteve të padëshiruara gastrointestinal që lidhen me agonistët e receptorit GLP-1, marrjes së zvogëluar ushqimore, humbjes së peshës dhe mungesës së tiaminës, ato janë subjekt i kufizimeve të natyrshme të të dhënave të raportimit spontan dhe nuk mund të vendosin

	shkakësinë. Në përgjithësi, literaturës i jepet një evidencë që mbështet sinjalin, por nuk forcón në mënyrë thelbësore nivelin e evidencës përtej asaj që merret nga rishikimi i rasteve pas-marketingut.

	Të dhëna klinike: Ndërkohë që nuk u identifikuan raste të mungesës serioze të vitaminës B1, encefalopati Wernicke, sindroma Wernicke–Korsakoff ose sindroma Korsakoff, këto gjetje nuk janë të papritura. Këto kushte zakonisht përfaqësojnë shfaqjet e rënda të mungesës së tiaminës, dhe simptomat e hershme ose deficitet ushqimore zakonisht do të njiheshin dhe trajtoheshin para se të përparonin në sëmundje të avancuara neurologjike në kuadër të një provimi klinik të monitoruar ngushtë. **Bazat e të dhënave të Autoriteteve të Shëndetit (FAERS):** Analizat e disproporcionit në FAERS treguan raportim disproporcion të WE dhe mungesës së vitaminës B1 për semaglutid. Gjetje të ngjashme u vërejtën në nivel produkti, me raportim disproporcion të mungesës së vitaminës B1, encefalopatisë së Wernicke, dhe termine të grupuara të lidhura me Wernicke për Wegovy, dhe raportim disproporcion të encefalopatisë së Wernicke dhe termave të grupuar të lidhura me Wernicke për Ozempic. Për më tepër, u vërejt raportim disproporcion i encefalopatisë së Wernicke për Mounjaro. Vëzhgimi i raportimit disproporcion për encefalopatinë e Wernicke me një terapi tjetër të bazuar në incretin sugjeron se këto gjetje mund të mos jenë të veçanta për semaglutid. **Burime të tjera të të dhënave:** Etiketat e GLP-1 RA jo-NN nuk përfshinin informacion mbi encefalopatinë e Wernickes ose terma të tjerë relevantë **Përfundim:** Gjetjet në raportet pas marketingut, raportet e rasteve të publikuara, analizat e bazës së të dhënave të raportimit spontan dhe një numër i vogël rastesh serioze pas marketingut të mungesës së tiaminës, duke përfshirë rastet që mbivendosen me WE, sugjerojnë vazhdimisht një rrugë biologjikisht të besueshme që përfshin ngjarje të rënda negative gastrointestinale, ulje të marrjes ushqyese, humbje peshe, mungesë të tiaminës dhe zhvillimin pasues të WE. Ndërsa provat e disponueshme janë të pamjaftueshme për të vendosur një lidhje të drejtpërdrejtë shkakësore, mundësia që kompromisi ushqimor
	i lidhur me trajtimin dhe mungesa pasuese e tiaminës mund të kontribuojnë në shfaqjen e WE tek pacientët e ndjeshëm nuk mund të përjashtohet.

	Një vlerësim i sinjalit të lidhur me "Kequshqyerjen" vlerësoi kompromisin ushqimor të lidhur me RA-të GLP-1, duke përfshirë encefalopatinë e Wernicke-s. Bazuar në tërësinë e provave, sinjali u mbyll si një aspekt i ri i rrezikut ekzistues të rëndësishëm të identifikuar të ngjarjeve negative gastrointestinale, me kequshqyerjen e konsideruar si një pasojë e rrallë pasuese e ngjarjeve të rënda negative gastrointestinale. Seksioni "Paralajmërime dhe masa paraprake për përdorim" i CCSI-së për "Efektet gastrointestinale dhe dehidratimi" do të përditësohet për të adresuar kequshqyerjen. Ky përditësim konsiderohet se adreson në mënyrë adekuate encefalopatinë e Wernicke-s duke mbuluar në mënyrë të qartë mungesën e vitaminës B1 (tiaminë) dhe pasojat serioze ushqyese të reaksioneve të rënda negative gastrointestinale.

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) ka kërkuar që Raporti i ardhshëm Periodik i Përditësuar i Sigurisë (PSUR) të përfshijë një përshkrim të dy artikujve të botuar që raportojnë për encefalopatinë e Wernicke-s (WE) te pacientët e trajtuar me semaglutid, së bashku me një shqyrtim të literaturës përkatëse mbi këtë temë. Semaglutidi lidhet me ngjarje të padëshiruara gastrointestinale, duke përfshirë të përzierat, të vjellat dhe oreksin e zvogëluar. Mekanizmi biologjikisht i besueshëm është indirekt, ku ngjarjet e padëshiruara gastrointestinale të lidhura me semaglutidin mund të kontribuojnë në mangësi ushqimore.
Data e mbylljes së të dhënave (Data lock point)	30 Prill 2026
Versioni i MedDRA	29.0
Kriteret e kërkimit – termat e preferuar (PT) të përfshirë në analiza	Mungesa e vitaminës B1, encefalopatia e Wernicke-s, sindroma Wernicke-Korsakoff dhe sindroma e Korsakoff-it

Metodat e vlerësimit

Parametrat për vlerësimin pas hedhjes në treg:

Parametrat	Detajet
Ngjarjet kumulative pas-marketingut (PM)	Shqyrtimi i të gjitha rasteve pas-marketingut, duke marrë parasysh: kohën relevante deri në shfaqjen e ngjarjes, historinë mjekësore dhe barnat shoqëruese.

Parametrat për vlerësimin e literaturës:

Parametrat	Detajet
Metoda e përzgjedhjes së rezultateve relevante	Studime origjinale që vlerësojnë rrezikun e encefalopatisë së Wernicke-së, sindromës së Korsakoff-it, mungesës së tiaminës ose mungesës së vitaminës B1, të lidhura me përdorimin e trajtimit me agonistë të receptorit GLP-1 (GLP-1 RA)/semaglutid.

Parametrat për vlerësimin e të dhënave klinike

Parametrat	Detajet
Ngjarjet kumulative në studimet klinike (CT)	Janë përfshirë ngjarjet anësore serioze dhe jo serioze të raportuara gjatë periudhave të randomizuara dhe të kontrolluara të studimeve të përfunduara të Fazës 3. Një studim është konsideruar i përfunduar nëse kishte raportin përfundimtar të studimit klinik (CTR) në datën e mbylljes së të dhënave (DLP).

Parametrat për vlerësimin e bazave të të dhënave të Autoriteteve Shëndetësore (FAERS)

Parametrat	Detajet
Pragjet statistikore	Pragjet statistikore
Etiketat e produkteve të kompanive të tjera (jo-NN)	Shqyrtimi i informacionit të produktit (etiketave) të

		Agjencisë Evropiane të Barnave (EMA) dhe Administratës Amerikane të Ushqimit dhe Barnave (FDA) për agonistët e receptorit GLP-1 (GLP-1 RA).
Rezultatet	**<u>Analiza pas hedhjes në treg:</u>** **Ngjarje të grumbulluara pas hedhjes në treg**: 18 ngjarje në 18 raste (të gjitha encefalopati Wernicke).Të gjitha janë raportime spontane. Shkalla e ngjarjeve ishte shumë e ulët (<0,001/1000 vite-pacientë), gjë që pasqyron numrin e vogël të rasteve të raportuara në raport me ekspozimin e përgjithshëm pas hedhjes në treg. **Lidhja kohore**: Koha deri në shfaqjen e ngjarjes është e disponueshme për 4 raste: 0 ditë, 161 ditë, 392 ditë, 639 ditë. **Historia mjekësore përkatëse**: Histori mjekësore potencialisht relevante: Sëmundje kronike e veshkave (6%), sëmundje pulmonare obstruktive kronike (6%), sindroma e zorrës së irritueshme (6%), abuzim me substanca (6%), çrregullim i tiroides (6%). **Medikamente të tjera të përdorura njëkohësisht:** - Prani e nauzesë/të vjellave ose zbrazje e dëmtuar e stomakut: Metoklopramid, Ondansetron, Domperidon - Prani e mangësive ushqimore ose shqetësim për mangësi të tilla: Tiaminë, Vitaminë B12, Acid folik, Vitaminë B6 - Mundësi për keqpërthithje ose sëmundje kronike: Pankreatinë - Kontribut i mundshëm në shterimin e rezervave të tiaminës: Torasemid (±spironolakton) **<u>Analiza e literaturës:</u>** Rishikimi i literaturës së publikimeve nuk identifikoi studime të forta epidemiologjike që vlerësojnë lidhjen midis semaglutidës dhe WE-së.	

	<u>Analiza e të dhënave klinike:</u>

	Nuk u identifikuan ngjarje nga baza e të dhënave klinike. **<u>Analiza e bazave të të dhënave të Autoritetit Shëndetësor (FAERS):</u>** Analizat e disproporcionalitetit të FAERS treguan raportim joproporcional të WE-së dhe mungesës së vitaminës B1 për semaglutidë. **<u>Analiza e të dhënave të tjera:</u>** Etiketat e RA-së jo-NN GLP-1 nuk përmbanin informacion mbi encefalopatinë e Wernicke-së ose terma të tjerë përkatës.
Përfundim	Provat e disponueshme nuk lejojnë një vlerësim të fortë të një shkakësie marrëdhënia midis semaglutidit dhe WE për shkak të numrit të kufizuar të rasteve, siguri e ndryshueshme diagnostike dhe mungesa e epidemiologjike mbështetëse dëshmi. Megjithatë, gjetjet në raportet pas marketingut, raportet e rasteve të publikuara, analizat e bazës së të dhënave me raportim spontan dhe një numër i vogël postmarketing serioz rastet e mungesës së tiaminës, duke përfshirë rastet që mbivendosen me WE, sugjerojnë vazhdimisht një rrugë biologjikisht të besueshme që përfshin të rënda Ngjarjet anësore gastrointestinale, marrja e reduktuar e ushqimit, humbja e peshës, tiamina mangësi, dhe zhvillimi pasues i WE. Ndërsa provat në dispozicion janë e pamjaftueshme për të krijuar një lidhje të drejtpërdrejtë shkakësore, mundësia që lidhet me trajtimin Kompromisi ushqyes dhe mungesa e mëpasshme e tiaminës mund të kontribuojnë nuk mund të përjashtohet shfaqja e WE në pacientët e ndjeshëm. Një sinjal përkatës i "Kequshqyerjes" u vërtetua më 27-KORRIK-2026. Sinjali vlerësimi përfshinte një vlerësim më të gjerë të kompromisit ushqyes të lidhur me RA GLP-1, duke përfshirë rezultate të rënda si encefalopatia e Wernicke. Bazuar në tërësinë e provave, sinjali i Kequshqyerjes është mbyllur në datën 29. SEP-2026 si një aspekt i ri i rrezikut ekzistues të rëndësishëm të identifikuar të Ngjarjet anësore gastrointestinale, pasi kequshqyerja konsiderohej një gjë e rrallë në rrjedhën e poshtme pasojë e ngjarjeve të rënda të padëshiruara gastrointestinale. Si rrjedhim, seksioni "Paralajmërime dhe masa paraprake për përdorim" në CCSI, në pjesën që trajton "Efektet gastrointestinale dhe dehidratimin", do të përditësohet për të përfshirë edhe kequshqyerjen. Encefalopatia e Wernicke-s konsiderohet e trajtuar në mënyrë të përshtatshme përmes kësaj përditësimi, pasi paralajmërimi i propozuar trajton në mënyrë eksplicite mungesën e vitaminës B1 (tiaminës) dhe pasojat e rënda ushqimore që lidhen me reaksionet e rënda të padëshiruara gastrointestinale.

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Semaglutide
Vernikeova encefalopatija

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danska

Nadzor bezbednosti

Ovaj poverljivi dokument je vlasništvo Novo Nordisk-a. Nijedna neobjavljena informacija sadržana u ovom dokumentu ne sme se otkrivati bez prethodnog pismenog odobrenja Novo Nordiska. Pristup ovom dokumentu treba da bude ograničen samo na relevantne strane.

Sadržaj..... **Error! Bookmark not defined.**

1 Ulaz.....3
2 Sažetak signala.....3
3 Procena i zaključak za signal.....6

1 Uvod

Dana 06-AVG-2026, Novo Nordisk je potvrdio signal za Vernikeovu encefalopatiju za Ozempic®, Rybelsus® i Wegovy®.

Novo Nordisk je obavio kompletnu procenu signala i preduzete su odgovarajuće akcije. Sve trenutno dostupne informacije u vezi sa signalom uključene su u ovo saopštenje.

Novo Nordisk je posvećen bezbednosti pacijenata i kontinuirano prati bezbednosni profil naših GLP-1 RA proizvoda. Profil koristi u odnosu na rizik proizvoda i dalje se smatra povoljnim.

Zamenik direktora	Brian Sonne Stage Nadzor bezbednosti nakon stavljanja u promet Globalna bezbednost pacijenata

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	29 septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 6. avgust 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®
Aktivne supstance	Semaglutide

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Semaglutid za dijabetes tip 2, upravljanje težinom i indikaciju MASH. Sve farmaceutske forme, načini primene i jačine.
Podaci o proizvodu/projektu	Prodajni proizvod: ☒ Da ☐ Ne Proizvod u kliničkom razvoju: ☐ Da ☒ Ne **Pogođene studije:** Ne primenjuje se **Zemlje u kojima pogođene studije i dalje traju:** Ne primenjuje se
Izvor/uzročnik signala	☒ Interni signal (identifikovan od strane Novo Nordisk) Izvor internog signala: Literatura i procena podataka o internom bezbednosnom stanju ☐ Spoljašnji signal (identifikovan od strane zdravstvenih vlasti) Ime zdravstvene vlasti: Ne primenjuje se

Termin signala	Vernikeova encefalopatija
Datum identifikacije	29.april.2026
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☐ Da, ako da, datum validacije signala: 6. avgust 2026. ☒ Ne
Znak zatvoren	☒ Da Ako da, datum zatvaranja signala: 29. septembar 2026. ☐ Ne
Preduzete mere u vezi sa signalom	Ne primenjuje se
Procena relevantnih bezbednosnih podataka od strane kompanije Novo Nordisk završena je u trenutku dostavljanja obaveštenja	☒ Da ☐ Ne, procena kroz izvore podataka je na čekanju i biće podeljena kao deo naknadnog obaveštenja na vreme.
Izvori podataka uključeni u procenu signala	☒ Literatura\ ☒ Kliničke studije\ ☒ Podaci nakon stavljanja leka u promet\ ☒ Baze podataka zdravstvenih regulatornih agencija (FAERS)\ ☒ Ostalo, navesti: klasne oznake lekova

Izloženost pacijenata	Ozempic: 40,649,922 PYE Wegovy: 3,888,371 PYE Rybelsus: 7,121,286 PYE
Rezime glavnih podataka i zaključaka	**Posle-marketing:** Identifikovano je osamnaest slučajeva WE posle-marketinga i pet slučajeva ozbiljnog nedostatka vitamina B1 (uključujući dva slučaja koja su prijavila oba događaja). Iako dostupni posle-marketing podaci nisu dovoljni da se utvrdi uzročnost, oni sugerišu da klinički značajan manjak tiamina i povezane neurološke posledice mogu da se jave kod osetljivih pojedinaca, i ne može se isključiti doprinos nedostatka ishrane povezanog sa tretmanom u pojavi WE. **Književnost:** Pregled literature iz 4 publikacije nije identifikovao snažne epidemiološke studije koje bi procenile vezu između semaglutida i WE. Dostupni dokazi sastojali su se od jednog izveštaja o slučaju i analiza farmakovigilance zasnovanih na podacima iz FAERS-a i VigiBase-a. Dok ove publikacije podržavaju biološku mogućnost da se WE dogodi u kontekstu gastrointestinalnih neželjenih efekata povezanih sa GLP-1 receptor agonistima, smanjenim unosom hrane, gubitkom težine i nedostatkom tiamina, one su podložne ograničenjima spontanog izveštavanja i ne mogu

	utvrditi uzročnost. Generalno, literatura daje dokaze koji podržavaju signal, ali bitno ne pojačava nivo dokaza izvan onoga što se dobija pregledom slučajeva posle stavljanja na tržište. **Klinički podaci:** Iako nisu identifikovani slučajevi ozbiljnog nedostatka vitamina B1, Vernikeova encefalopatija, Vernike-Korsakofov sindrom ili Korsakofov sindrom, ovi nalazi nisu neočekivani. Ovi uslovi obično predstavljaju teške manifestacije nedostatka tiamina, a rani simptomi ili nutritivni deficiti obično bi bili prepoznati i lečeni pre nego što napreduju u ozbiljne neurološke bolesti u okviru strogo nadziranog kliničkog ispitivanja.

	Baze podataka Zdravstvenih vlasti (FAERS): Analize disproporcija u FAERS pokazale su disproporcionalno prijavljivanje WE i nedostatka vitamina B1 za semaglutid. Slična otkrića primećena su na nivou proizvoda, sa disproporcionalnim prijavljivanjem nedostatka vitamina B1, Vernikeove encefalopatije i grupa termina povezanih sa Wernicke za Wegovy, i disproporcionalnim prijavljivanjem Vernikeove encefalopatije i grupa termina povezanih sa Wernicke za Ozempic. Pored toga, primećeno je disproporcionalno prijavljivanje Vernikeove encefalopatije za Mounjaro. Posmatranje disproporcionalnog prijavljivanja Vernikeove encefalopatije sa drugom terapijom zasnovanom na inkretinima sugeriše da ova otkrića možda nisu specifična samo za semaglutid. **Ostali izvori podataka:** Oznake za GLP-1 RA koji nisu NN nisu uključivale informacije o Vernikeovoj encefalopatiji ili druge relevantne termine **Zaključak:** Nalazi iz izveštaja nakon stavljanja proizvoda na tržište, objavljenih slučajeva, analiza baze spontanog izveštavanja i mali broj ozbiljnih slučajeva nakon stavljanja proizvoda na tržište zbog nedostatka tiamina, uključujući slučajeve koji se poklapaju sa WE, dosledno sugerišu biološki verovatnu putanju koja uključuje ozbiljne negativne gastrointestinalne događaje, smanjen unos hrane, gubitak težine, nedostatak tiamina i naknadni razvoj WE. Iako su dostupni dokazi nedovoljni da bi se utvrdila direktna uzročno-posledična povezanost, mogućnost da nutritivni kompromis povezan sa lečenjem i posledični nedostatak tiamina mogu doprineti pojavi WE kod osetljivih pacijenata ne može se isključiti. Procena signala povezanog sa „Pothranjenošću" razmatrala je nutritivni kompromis povezan sa GLP-1 RA, uključujući

	Wernickeovu encefalopatiju. Na osnovu ukupnosti dokaza, signal je zatvoren kao novi aspekt postojećeg važnog identifikovanog rizika od gastrointestinalnih neželjenih događaja, pri čemu se pothranjenost smatra retkom posledičnom pojavom teških gastrointestinalnih neželjenih događaja. Odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi" u CCSI-ju, koji se odnosi na „Gastrointestinalne efekte i dehidrataciju", biće ažuriran kako bi se obuhvatila pothranjenost. Smatra se da ovo ažuriranje na adekvatan način obuhvata Wernickeovu encefalopatiju, jasnim navođenjem nedostatka vitamina B1 (tiamina) i ozbiljnih nutritivnih posledica teških gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

3 Procena i zaključak za signal

Odgovarajući kontekst za procenu	Evropska agencija za lekove (EMA) zatražila je da naredni Periodični izveštaj o bezbednosti (PSUR) uključi opis dva objavljena članka u kojima se prijavljuje Wernickeova encefalopatija (WE) kod pacijenata lečenih semaglutidom, zajedno sa pregledom relevantne literature na ovu temu. Semaglutid je povezan sa gastrointestinalnim neželjenim događajima, uključujući mučninu, povraćanje i smanjen apetit. Biološki verovatan mehanizam je indirektan, pri čemu gastrointestinalni neželjeni događaji povezani sa semaglutidom mogu doprineti nutritivnim nedostacima.
Datum preseka podataka (Data lock point)	30. april 2026.
Verzija MedDRA	29.0
Metode procene	**Parametri za procenu podataka nakon stavljanja leka u promet:** **Parametri** / **Detalji** Kumulativni postmarketinški događaji (PM) / Pregled svih postmarketinških slučajeva, uzimajući u obzir: relevantno vreme do pojave događaja, medicinsku istoriju i istovremenu primenu drugih lekova. **Parametri za procenu literature:** **Parametri** / **Detalji** Metoda odabira relevantnih rezultata / Originalne studije koje procenjuju rizik od Wernickeove encefalopatije, Korsakoffovog sindroma, nedostatka tiamina ili nedostatka vitamina B1, povezanih sa primenom terapije agonistima GLP-1 receptora (GLP-1 RA)/semaglutida.

Parametri za procenu kliničkih podataka

Parametri	Detalji
Kumulativni događaji u kliničkim studijama (CT)	Uključeni su ozbiljni i neozbiljni neželjeni događaji prijavljeni tokom randomizovanih i kontrolisanih perioda završenih studija faze 3. Studija se smatrala završenom ukoliko je konačni izveštaj o kliničkoj studiji (CTR) bio dostupan na datum završetka prikupljanja podataka (DLP).

Parametri za procenu baza podataka zdravstvenih regulatornih agencija (FAERS):

Parametri	Detalji
Statistički pragovi	Statistički pragovi
Oznake proizvoda drugih kompanija (ne-NN)	Pregled informacija o proizvodu (oznake) Evropske agencije za lekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lekove (FDA) za agoniste GLP-1 receptora (GLP-1 RA).

Parametri za procenu drugih izvora podataka

Parametar	Detalji
Informacije o proizvodu (PI) za NN i ne-NN	Pregledane su informacije o proizvodu (PI) za SAD i Sažetak karakteristika leka (SmPC) za EU, kao i informacije o proizvodima koji sadrže agoniste GLP-1 receptora (GLP-1 RA) kompanije NN i drugih kompanija (ne-NN).

Rezultati

Postmarketinška analiza:

Kumulativni PM događaji: 18 događaja u 18 slučajeva (svi Wenikove encefalopatije). Svi spontani izveštaji. Stopa događaja

	je bila vrlo niska (<0,001/1000 PYE), što odražava mali broj prijavljenih slučajeva u odnosu na kumulativno postmarketinško izlaganje. **Vremenski odnos**: Podaci o latenciji početka dostupni za 4 slučaja: 0 dana, 161 dan, 392 dana, 639 dana. **Relevantna medicinska istorija**: Potencijalno relevantna medicinska istorija: Hronična bubrežna bolest (6%), hronična opstruktivna bolest pluća (6%), sindrom iritabilnog creva (6%), zloupotreba supstanci (6%), poremećaj štitne žlezde (6%). **Relevantna istovremena medikacija**: - Dokazi za mučninu/povraćanje ili oštećeno pražnjenje želuca: Metoklopramid, Ondansetron, Domperidon - Dokazi za nutritivni deficit ili zabrinutost zbog deficita: Tiamin, Vitamin B12, Folna kiselina, Vitamin B6 - Potencijalna malapsorpcija ili hronična bolest: Pancreatin - Potencijalni doprinos smanjenju tiaminoa: Torasemid (±spironolakton)
	Analiza literature: Pregled literature i publikacija nije identifikovao čvrste epidemiološke studije koje procenjuju povezanost između semaglutida i WE. **Analiza kliničkih podataka:** Nisu identifikovani nikakvi događaji u kliničkoj bazi podataka. **Analiza baza podataka zdravstvenih vlasti (FAERS):** FAERS analiza disproporcionalnosti je pokazala nesrazmerno izveštavanje o WE i nedostatku vitamina B1 kod semaglutida. **Analiza ostalih podataka:** Oznake za ne-NN GLP-1 RA nisu sadržale informacije o Vernikove encefalopatiji ili drugim relevantnim terminima.
Zaključak	Dostupni dokazi ne omogućavaju pouzdanu procenu uzročno-posledične povezanosti između semaglutida i Wernickeove encefalopatije (WE), zbog ograničenog broja slučajeva, različitog stepena dijagnostičke pouzdanosti i nedostatka potkrepljujućih epidemioloških dokaza. Međutim, nalazi iz postmarketinških prijava, objavljenih prikaza slučajeva, analiza baza podataka o spontanim prijavama i malog broja ozbiljnih postmarketinških slučajeva nedostatka tiamina, uključujući slučajeve koji se preklapaju sa WE, dosledno ukazuju na biološki verovatan mehanizam koji uključuje ozbiljne gastrointestinalne neželjene događaje, smanjen unos hrane, gubitak telesne mase, nedostatak tiamina i posledični razvoj WE. Iako dostupni dokazi nisu dovoljni da potvrde direktnu uzročno-posledičnu povezanost, ne može se isključiti mogućnost da nutritivni poremećaji povezani sa terapijom i posledični nedostatak tiamina mogu doprineti pojavi WE kod osetljivih pacijenata. Povezani signal „Malnutricija" validiran je 27-JUL-2026. Procena signala obuhvatila je širu evaluaciju nutritivnih

	poremećaja povezanih sa GLP-1 RA, uključujući ozbiljne ishode kao što je Wernickeova encefalopatija. Na osnovu ukupnosti dostupnih dokaza, signal „Malnutricija" zatvoren je 29-SEP-2026 kao novi aspekt postojećeg važnog identifikovanog rizika od gastrointestinalnih neželjenih događaja, s obzirom na to da je malnutricija ocenjena kao retka posledična komplikacija ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih događaja. Shodno tome, odeljak „Upozorenja i mere opreza pri upotrebi" u CCSI dokumentu, koji se odnosi na „Gastrointestinalne efekte i dehidrataciju", biće ažuriran tako da obuhvati i malnutriciju. Smatra se da je Wernickeova encefalopatija na odgovarajući način obuhvaćena ovim ažuriranjem, budući da predloženo upozorenje izričito navodi nedostatak vitamina B1 (tiamina) i ozbiljne nutritivne posledice povezane sa teškim gastrointestinalnim neželjenim reakcijama.

Safety Signal Notification

Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®, Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®

Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide, insulin icodec/semaglutide

Mallory-Weiss syndrome, Malnutrition

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

Safety Surveillance

This confidential document is the property of Novo Nordisk. No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk. Access to this document must be restricted to relevant parties.

Table of contents

Page

Table of contents 2

1 Introduction 3

2 Signal Summary 3

1 Introduction

On 23-JUL-2026 the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) has asked Novo Nordisk to update the local Japanese label with information on Mallory-Weiss syndrome and Malnutrition for GLP-1 RAs products.

Based on the request, Novo Nordisk has conducted a comprehensive signal evaluation for all Novo Nordisk GLP-1 RAs products across different data sources including clinical trial, post- marketing and literature. All currently available relevant information regarding the signal is included in this notification.

Novo Nordisk is committed to patient safety and continuously monitoring the safety profile of our GLP-1 RA products. The benefit-risk profile of the products is still considered favourable.

Associate director	Mette Krøyer Hare Safety Surveillance Post-marketing Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	29-SEP-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 27-JUL-2026 ☐ No
Trade name(s)	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®, Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®
Active substance(s)	Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide and insulin icodec/semaglutide

Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Semaglutide for type 2 diabetes mellitus, weight management and MASH indication. All pharmaceutical forms, routes of administration and strengths. Liraglutide for type 2 diabetes mellitus and weight management indication. Solution for injection, s.c. administration, 6 mg/ml, One pre-filled pen contains 18 mg liraglutide in 3 ml. Insulin degludec/liraglutide for type 2 diabetes mellitus: solution for injection, s.c administration, 1 mL solution contains 100 units insulin degludec and 3.6 mg liraglutide. Insulin icodec/semaglutide for type 2 diabetes mellitus: solution for injection in pre-filled pen. 1 mL solution contains 700 units insulin icodec and 2 mg semaglutide.
Product/Project details	Marketed product: ☒ Yes ☐ No Clinical development product: ☐ Yes ☒ No Trials impacted: NN9535-4352, NN9536-7752, NN9931-4553, NN9535-8615, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438, NN9932-8782, NN9932-8806, NN9490-8027, NN9490-8028, NN9489-8035, NN9489-8449, NN9559-8577, NN9490-8553, NN9838-8411, NN9388-8175, NN9838-4968, NN9838-7910, NN9838-8768 Countries where impacted trials are ongoing: Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, China, Croatia, Czech Republic/Czechia, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, India, Ireland, Israel, Italy, Japan, Malaysia, Mexico, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Saudi Arabia, Serbia, Singapore, Slovakia, South Africa, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, Türkiye/Turkey, United Kingdom, United States.
Source/trigger of signal	☐ Internal Signal (Identified by Novo Nordisk) Source of Internal Signal ☒ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: The Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).
Signal term	Mallory-Weiss syndrome, Malnutrition
Date detected	23-JUL-2026
Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☒ Yes, if yes date of signal validation: 27-JUL-2026 (This classification was based on an internal process for Health Authority-triggered signals. Novo Nordisk's data evaluation is still pending.) ☐ No

Signal Closed	☒ Yes (only for malnutrition) • If yes, date of signal closure of Malnutrition: 29-SEP-2026 ☒ Risk ☐ Refuted ☒ No (only for Mallory-Weiss syndrome)
Actions taken in relation to signal	• Safety label to be updated: ☒ Yes (only for Malnutrition) ☐ No • Update to other safety documents: ☒ Yes (only for Malnutrition) ☐ No If yes, specify name of document: Investigator's Brochure, trial protocols, Minimum Mandatory Safety Text, patient information – informed consent forms, Periodic safety update report (PSUR), development safety update report (DSUR) and CCSI's* **The planned timelines for updating the above documents comply with applicable internal procedures.*
Evaluation of relevant safety data by Novo Nordisk has been completed at the time of notification	☒ Yes ☐ No, evaluation across data sources is pending and will be shared as part of a follow up signal notification in a timely manner.
Data sources included for signal evaluation	☒ Literature (only for signal of malnutrition) ☒ Clinical trials ☒ Post-marketing ☐ Health Authority databases ☒ Others, specify: Non-NN labels (only for signal of Mallory-Weiss syndrome)

Summary of key data & conclusions	**<u>Malnutrition</u>** **Literature** The published literature supports the biological plausibility that GLP-1 RA-associated gastrointestinal adverse events may contribute to malnutrition and specific nutritional deficiencies. **Clinical trials** Clinical trial data did not indicate an increased risk of malnutrition or specific nutritional deficiencies with GLP-1 receptor agonist treatment compared with placebo. However, post-marketing data identified reports of malnutrition, nutritional deficiencies, and Wernicke's encephalopathy, often in patients with pre-existing risk factors for nutritional compromise and in association with gastrointestinal adverse events. **Post-marketing:** The post-marketing data supported that GLP-1 receptor agonist treatment may, in rare cases, contribute to severe malnutrition or specific nutritional deficiencies in susceptible patients, particularly in the setting of persistent and severe gastrointestinal adverse events. **Conclusion** Novo Nordisk will update the CCSI by expanding section 4.3, Warnings and Precautions, to include information on malnutrition under the existing warning on gastrointestinal effects and dehydration. Accordingly, other safety documents will be aligned. **<u>Mallory-Weiss Syndrome</u>** **Clinical trials and post-marketing:** Although severe vomiting provides a biologically plausible mechanism, the combined clinical and post-marketing evidence is insufficient to support an association between GLP-1 receptor agonist treatment and Mallory-Weiss syndrome. This conclusion is based on a very limited number of post-marketing and clinical trial cases which, following detailed case review, were found to be generally confounded by relevant alternative explanations. **Other data sources:** non-NN labels Labels of non-NN GLP-1 RA (exenatide, dulaglutide, tirzepatide and lixisenatide) did not contain information on Mallory-Weiss syndrome or terms as upper gastrointestinal bleeding, haematemesis, gastrointestinal haemorrhage, oesophageal rupture/laceration

	Conclusion: Novo Nordisk refutes the signal. However, in accordance with Novo Nordisk internal processes, the signal would remain open and validated pending the PMDA outcome, after which its formal status would be updated as appropriate.

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	**Background** The request concerns Mallory-Weiss syndrome and malnutrition in association with GLP-1 receptor agonist use (GLP-1 RA). GLP-1 RAs are approved for the treatment of type 2 diabetes and for weight management and induce weight loss primarily through appetite suppression and reduced energy intake. While these effects contribute to favourable metabolic outcomes, GLP-1 RAs are associated with gastrointestinal adverse reactions, including nausea and vomiting, particularly during treatment initiation and dose escalation. Concerns have been raised whether severe vomiting or retching nausea could potentially contribute to the development of a Mallory-Weiss tear in susceptible individuals. Furthermore, concerns have been raised regarding a potential risk of nutritional deficiencies and malnutrition, particularly in patients with excessive reduction in food intake and/or severe gastrointestinal adverse events.
Data lock point	30-Jun-2026
MedDRA version	29.0
Search criteria – PTs included for analyses	Mallory-Weiss Syndrome Malnutrition
Method(s) of evaluation	**Parameters for the Post-marketing evaluation:** **<u>Malnutrition</u>**

Parameter	Details
Cumulative PM events	All valid post-marketing malnutrition-related cases will be included in an aggregate review. Due to the broad and heterogeneous nature of malnutrition-related terms, the assessment will focus on overall patterns across the case series,

		including temporal relationship, indicators of nutritional compromise, and potential confounding factors, rather than detailed review of individual cases.
	Relevant time to onset	Temporal association will be assessed based on the occurrence of malnutrition-related events after treatment initiation and the distribution of reported times to onset. Given the multifactorial and progressive nature of malnutrition, no predefined latency window will be applied. Time to onset will be interpreted in the context of accompanying gastrointestinal adverse events, reduced food intake, weight loss, and other indicators of nutritional compromise.
	Relevant medical history	Relevant medical history will be assessed descriptively to identify potential risk factors, confounding factors, and alternative explanations for the reported events. Examples include pre-existing malnutrition, nutritional deficiencies, eating disorders, gastrointestinal disorders associated with malabsorption, bariatric surgery, malignancy, chronic liver disease, alcohol misuse, and other conditions associated with reduced nutritional intake or increased nutritional requirements.
	Relevant concomitant medication	Relevant concomitant medications will be assessed descriptively to identify potential risk factors, confounding factors, and alternative explanations for the reported events. Examples include medications associated with reduced nutritional intake, weight loss, gastrointestinal

	adverse events, malabsorption, or nutritional deficiencies (e.g., metformin, cancer therapies, appetite suppressants, and medications associated with nausea, vomiting, or diarrhoea).

Mallory-Weiss Syndrome

Parameter	Details
Cumulative PM events	All CT and PM cases will be reviewed because of the rarity of the event (<40 cases in CT and PM data for all relevant products). However, greater weight will be given valid cases.
Relevant time to onset	Assess time to onset, relationship to treatment initiation and dose escalation, occurrence of preceding gastrointestinal symptoms (particularly nausea, vomiting, and retching), and temporal proximity between these symptoms and the onset of Mallory-Weiss syndrome.
Relevant medical history	Previous Mallory-Weiss syndrome or upper GI bleeding, Peptic ulcer disease, Gastritis Esophagitis, Hiatal hernia, Gastroesophageal reflux disease (GERD), Chronic or recurrent vomiting, Gastroparesis, Alcohol use disorder / excessive alcohol consumption, Eating disorders (e.g. bulimia), Liver disease / portal hypertension / oesophageal varices, Conditions associated with severe nausea and vomiting, Recent gastrointestinal procedures or surgery, Coagulation disorders

	Relevant concomitant medication	Assessment will focus on concomitant medications that may contribute to gastrointestinal bleeding, vomiting, or mucosal injury, including anticoagulants, antiplatelet agents, NSAIDs, corticosteroids, and other relevant medications. Use of antiemetics will also be evaluated as a potential indicator of preceding clinically significant nausea or vomiting.
Results and conclusion	**Post-marketing analysis** **<u>Malnutrition</u>** Clinical trial data did not indicate an increased risk of malnutrition or specific nutritional deficiencies with GLP-1 receptor agonist treatment compared with placebo. However, post-marketing data identified reports of malnutrition, nutritional deficiencies, and Wernicke's encephalopathy, often in patients with pre-existing risk factors for nutritional compromise and in association with gastrointestinal adverse events. The published literature supports the biological plausibility that GLP-1 RA-associated gastrointestinal adverse events may contribute to malnutrition and specific nutritional deficiencies. In conclusion: Novo Nordisk will update the CCSI by expanding section 4.3, Warnings and Precautions, to include information on malnutrition under the existing warning on gastrointestinal effects and dehydration. Novo Nordisk classifies malnutrition as a new aspect of the important identified risk of gastrointestinal adverse events and incorporating it into the relevant clinical safety documents and periodic safety reports in accordance with the proposed implementation timelines. **<u>Mallory-Weiss syndrome</u>** Although severe vomiting provides a biologically plausible mechanism, the combined clinical and post-marketing evidence is insufficient to support an association between GLP-1 receptor agonist treatment and Mallory-Weiss syndrome. This conclusion is based on a very limited number of post-marketing and clinical trial cases which, following detailed case review, were found to be generally confounded by relevant alternative explanations.	

	In conclusion: Novo Nordisk refutes the validated signal of Mallory-Weiss syndrome. However, the signal remains open and validated pending the PMDA outcome, after which its status will be updated as appropriate.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

**Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®,
Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®**

Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide, insulin icodec/semaglutide

Sindroma Mallory-Weiss, kequshqyerje

**Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarkë**

Mbikëqyrja e Sigurisë

Ky dokument konfidencial është pronë e Novo Nordisk. Asnjë informacion i pabotuar që përmban ky dokument nuk mund të zbulohet pa miratimin paraprak me shkrim të Novo Nordisk. Qasja në këtë dokument duhet të kufizohet vetëm për palët përkatëse.

1 Hyrje 3
2 Përmbledhje e sinjalit 3
3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin 6

1 Hyrje

Më 23-KOR-2026, Agjencia Japoneze e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore (PMDA) i ka kërkuar Novo Nordisk të përditësojë etiketën lokale japoneze me informacion mbi sindromën Mallory-Weiss dhe kequshqyerjen për produktet GLP-1 RA.

Bazuar në këtë kërkesë, Novo Nordisk ka kryer një vlerësim gjithëpërfshirës të sinjalit për të gjithë produktet GLP-1 RA të Novo Nordisk nëpër burime të ndryshme të të dhënave, duke përfshirë testimet klinike, pas-marketing dhe literaturën. Të gjitha informacionet aktualisht të disponueshme dhe të rëndësishme për këtë sinjal janë përfshirë në këtë njoftim.

Novo Nordisk është i përkushtuar ndaj sigurisë së pacientëve dhe monitoron vazhdimisht profilin e sigurisë së produkteve tona GLP-1 RA. Profili i përfitimit dhe rrezikut të produkteve konsiderohet ende i favorshëm.

Zëvendësdrejtor	Mette Krøyer Hare Mbikëqyrja e Sigurisë Pas-marketingut Siguria Globale e Pacientit

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	29 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 27 korrik 2026 ☐ Jo
Emrat tregtarë	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®, Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®
Substancat aktive	Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide and insulin icodec/semaglutide

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Semaglutide për diabetin mellitus tip 2, menaxhimin e peshës dhe indikacionin MASH. Të gjitha format farmaceutike, rrugët e administrimit dhe fuqitë. Liraglutide për diabetin mellitus tip 2 dhe indikacionin e menaxhimit të peshës. Zgjidhje për injeksion, administrim nënlëkuror, 6 mg/ml, Një stilolaps i mbushur paraprakisht përmban 18 mg liraglutide në 3 ml.

	Insulina degludec/liraglutide për diabetin mellitus tip 2: zgjidhje për injeksion, administrim nënlëkuror, 1 mL zgjidhje përmban 100 njësi insulinë degludec dhe 3.6 mg liraglutide. Insulina icodec/semaglutide për diabetin mellitus tip 2: zgjidhje për injeksion në stilolaps të mbushur paraprakisht. 1 mL zgjidhje përmban 700 njësi insulinë icodec dhe 2 mg semaglutide.
Të dhënat për produktin/projektin	Produkt i tregtuar: ☒ Po ☐ Jo Produkt në zhvillim klinik: ☐ Po ☒ Jo **Studimet e prekura**: NN9535-4352, NN9536-7752, NN9931-4553, NN9535- 8615, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438, NN9932-8782, NN9932-8806, NN9490-8027, NN9490-8028, NN9489-8035, NN9489- 8449, NN9559-8577, NN9490-8553, NN9838-8411, NN9388-8175, NN9838-4968, NN9838-7910, NN9838-8768 **Vendet ku po vazhdojnë studimet e prekura**: Argjentina, Australia, Austria, Belgjika, Brazili, Bullgaria, Kanada, Kina, Kroacia, Republika Çeke/Çekia, Danimarka, Franca, Gjermania, Greqia, Hungaria, India, Irlanda, Izraeli, Italia, Japonia, Malajzia, Meksika, Holanda, Norvegjia, Polonia, Portugalia, Rumania, Rusia, Arabia Saudite, Serbia, Singapori, Sllovakia, Afrika e Jugut, Koreja e Jugut, Spanja, Suedia, Zvicra, Tajvani, Tajlanda, Türkiye/Turqia, Mbretëria e Bashkuar, Shtetet e Bashkuara.
Burimi/shkaktari i sinjalit	☐ Sinjal i Brendshëm (Identifikuar nga Novo Nordisk) Burimi i Sinjalit të Brendshëm ☒ Sinjal i Jashtëm (i Identifikuar nga Autoriteti Shëndetësor) Emri i Autoritetit Shëndetësor: Agjencia Japoneze e Farmaceutikëve dhe Pajisjeve Mjekësore (PMDA).
Termi i sinjalit	Sindroma Mallory-Weiss, Nënushqyerja
Data e identifikimit	23 Korrik 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☒ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: 27 Korrik 2026 (Kjo klasifikim bazohej në një proces të brendshëm për sinjalet e shkaktuara nga Autoriteti i Shëndetit. Vlerësimi i të dhënave nga Novo Nordisk ende nuk është përfunduar.) ☐ Jo:
Sinjali i Mbyllur	☒ Po (vetëm për kequshqyerje) • Nëse po, data e mbylljes së sinjalit për kequshqyerjen: 29-SEP-2026 ☒ Rrezik ☐ Refuzuar ☒ Jo (vetëm për sindromën Mallory-Weiss)
Masat e ndërmarra lidhur me sinjalin	• Etiketa e sigurisë të përditësohet: ☒ Po (vetëm për Njerëzimin) ☐ Jo • Përditësim i dokumenteve të tjera të sigurisë: ☒ Po

	(vetëm për Njerëzimin) ☐ Jo Nëse po, specifikoni emrin e dokumentit: Broshura e Hetuesit, protokollet e provës, Teksti Minimal i Domosdoshëm i Sigurisë, informacioni për pacientin – formularët e miratimit të informuar, Raporti Periodik i Përditësimit të Sigurisë (PSUR), raporti i përditësimit të sigurisë së zhvillimit (DSUR) dhe CCSI-të* **Afatet e planifikuara për përditësimin e dokumenteve të mësipërme janë në përputhje me procedurat e brendshme të zbatueshme.*
Vlerësimi i të dhënave përkatëse të sigurisë nga Novo Nordisk është përfunduar në kohën e njoftimit	☒ Po ☐ Jo, vlerësimi nëpër burime të të dhënave është në pritje dhe do të ndahet si pjesë e një njoftimi të mëvonshëm në kohë.
Burimet e të dhënave të përfshira në vlerësimin e sinjalit	☒ Literatura ☒Studimet klinike: ☒ Të dhënat pas hedhjes në treg ☐ Bazat e të dhënave të autoriteteve shëndetësore ☒ Të tjera, specifikoni: etiketa të klasës së barnave: Etiketa jo-NN (vetëm për sinjalin e sindromës Mallory-Weiss)

Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	
	<u>Kequshqyerja</u> **Literatura** Literatura e publikuar mbështet mundësinë biologjike që ngjarjet e padëshiruara gastrointestinale të shoqëruara me agonistët e receptorëve GLP-1 (GLP-1 RA) mund të kontribuojnë në kequshqyerje dhe në mungesa specifike ushqyese. **Studimet klinike** Të dhënat nga studimet klinike nuk treguan rritje të rrezikut për kequshqyerje ose mungesa specifike ushqyese gjatë trajtimit me agonistë të receptorëve GLP-1, krahasuar me placebo. Megjithatë, të dhënat pas vendosjes në treg identifikuan raporte për kequshqyerje, mungesa ushqyese dhe encefalopati të Wernicke-s, shpesh te pacientët me faktorë rreziku paraprakë për kompromet im të gjendjes ushqyese dhe në lidhje me ngjarje të padëshiruara gastrointestinale. **Të dhënat pas vendosjes në treg** Të dhënat pas vendosjes në treg mbështetën mundësinë që trajtimi me agonistë të receptorëve GLP-1, në raste të rralla, mund të kontribuojë në kequshqyerje të rëndë ose në mungesa specifike ushqyese te pacientët e ndjeshëm, veçanërisht në rastet kur shfaqen ngjarje të padëshiruara gastrointestinale të vazhdueshme dhe të rënda.

	Përfundimi Novo Nordisk do të përditësojë CCSI-në duke zgjeruar seksionin 4.3, Paralajmërimet dhe Masat paraprake, për të përfshirë informacionin mbi kequshqyerjen nën paralajmërimin ekzistues lidhur me efektet gastrointestinale dhe dehidratimin. Në përputhje me këtë, do të harmonizohen edhe dokumentet e tjera të sigurisë.
	<u>Sindroma Mallory-Weiss</u> **Provimet klinike dhe pas-shitjes:** Edhe pse të vjellat e rënda ofrojnë një mekanizëm të besueshëm nga ana biologjike, provat klinike dhe ato pas-shitjes nuk janë të mjaftueshme për të treguar një lidhje midis trajtimit me agonistë të receptorit GLP-1 dhe sindromës Mallory-Weiss. Ky përfundim bazohet në një numër shumë të vogël rasteve nga provat klinike dhe pas-shitjes, të cilat, pas rishikimit të detajuar, u gjet se shpesh kishin shpjegime të tjera relevante. **Burime të tjera të të dhënave: etiketat jo-NN** Etiketat e GLP-1 RA jo-NN (exenatide, dulaglutide, tirzepatide dhe lixisenatide) nuk përmbanin informacion mbi sindromën Mallory-Weiss ose terma si gjakderdhja e sipërme gastrointestinale, hematemeza, hemorragjia gastrointestinale, çarja/ëlbëzimi i ezofagut. **Përfundim** Novo Nordisk e mohon sinjalin. Megjithatë, sipas proceseve të brendshme të Novo Nordisk, sinjali do të mbetet i hapur dhe i vlefshëm duke pritur rezultatin e PMDA, pas të cilit statusi i tij formal do të përditësohet siç duhet

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	**Sfondi** Kërkesa ka të bëjë me sindromën Mallory-Weiss dhe kequshqyerjen në lidhje me përdorimin e agonistëve të receptorit GLP-1 (GLP-1 RA). GLP-1 RA janë të miratuar për trajtimin e diabetit të tipit 2 dhe për menaxhimin e peshës së trupit dhe nxisin humbje peshe kryesisht përmes shtypjes së oreksit dhe uljes së marrjes së energjisë. Ndërkohë që këto efekte kontribuojnë në rezultate metabolike të favorshme, GLP-1 RA janë të lidhur me reaksione të padëshiruara gjastrointestinale,

	përfshirë të përzierat dhe të vjellat, veçanërisht gjatë fillimit të trajtimit dhe rritjes së dozës.

	Janë ngritur shqetësime nëse të vjellat e rënda ose të përzierat mund të kontribuojnë potencialisht në zhvillimin e një të çarë Mallory-Weiss tek individët e ndjeshëm. Për më tepër, ka shqetësime për një rrezik potencial të mungesës së ushqyesve dhe kequshqyerjes, veçanërisht tek pacientët me ulje të tepruar të marrjes së ushqimit dhe/ose ngjarje të rënda të pakëndshme gastrointestinale.
Data e mbylljes së të dhënave (Data lock point)	30 Qershor 2026
Versioni i MedDRA	29.0
Kriteret e kërkimit – termat e preferuar (PT) të përfshirë në analiza	Sindroma Mallory-Weiss Nënushqyerja
Metodat e vlerësimit	**Parametrat për vlerësimin pas-marketingut:** **<u>Nënushqyerja</u>**

Parametrat	**Detajet**
Ngjarjet e grumbulluara PM	Të gjitha rastet e vlefshme pas-marketingut që lidhen me kequshqyerjen do të përfshihen në një rishikim të përgjithshëm. Për shkak të natyrës së gjerë dhe të shumëllojshme të termave që lidhen me kequshqyerjen, vlerësimi do të përqendrohet në modelet e përgjithshme në seritë e rasteve, duke përfshirë lidhjet kohore, treguesit e mungesës së ushqimit dhe faktorët e mundshëm pengues, në vend të rishikimit të detajuar të rasteve individuale.

	Koha e përshtatshme për fillimin	Lidhja kohore do të vlerësohet bazuar në ndodhinë e ngjarjeve të lidhura me kequshqyerjen pas fillimit të trajtimit dhe shpërndarjen e kohës së raportuar deri në shfaqje. Duke marrë parasysh natyrën multifaktoriale dhe progresive të kequshqyerjes, nuk do të aplikohet asnjë dritare kohore e paracaktuar. Koha deri në shfaqje do të interpretohet në kontekstin e efekteve anësore të sistemit gastrointestinal që shoqërohen, uljes së marrjes së ushqimit, humbjes së peshës dhe treguesve të tjerë të kompromiseve nutricionale.
	Historia mjekësore e rëndësishme	Historia mjekësore relevante do të vlerësohet në mënyrë përshkruese për të identifikuar faktorët potencialë të rrezikut, faktorët që mund të ndikojnë dhe shpjegime alternative për ngjarjet e raportuara. Shembuj përfshijnë kequshqyerjen ekzistuese më parë, mungesat ushqimore, çrregullimet e të ngrënit, çrregullime të traktit tretës të lidhura me keq-absorbimin, kirurgjinë bariatrike, malignitetin, sëmundjet kronike të mëlçisë, keqpërdorimin e alkoolit dhe kushte të tjera që lidhen me marrjen e reduktuar të ushqimit ose me nevoja më të larta ushqimore.

	Parametrat	**Detajet**
	Ngjarjet e grumbulluara PM	Të gjitha rastet CT dhe PM do të rishikohen për shkak të rrallësisë së ngjarjes (<40 raste në të dhënat CT dhe PM për të gjitha produktet përkatëse). Megjithatë, rëndësi më e madhe do t'u jepet rasteve të vlefshme.
	Koha relevante për fillimin	Vlerëso kohën deri në fillim, lidhjen me fillimin e trajtimit dhe rritjen e dozës, shfaqjen e simptomave të mëparshme të traktit tretës (veçanërisht të përziera, të vjella dhe të përpira) dhe afërsinë kohore midis këtyre simptomave dhe fillimit të sindromës Mallory-Weiss.

	Historia mjekësore e rëndësishme	Sindroma e Mallory-Weiss më parë ose gjakderdhje e traktit të sipërm tretës, sëmundja e ulçerës peptike, gastriti, ezofagiti, hernia hiatale, sëmundja e refluksit gastroezofageal (GERD), të vjella kronike ose të përsëritura, gastropareza, çrregullim i përdorimit të alkoolit / konsum i tepruar i alkoolit, çrregullime të të ngrënit (p.sh. bulimia), sëmundje të mëlçisë / hipertensioni portal / variçet ezofageale, gjendje të lidhura me nauze dhe të vjella të rënda, procedura ose kirurgji të fundit të traktit gastrointestinal, çrregullime të koagulimit
	Medikamentet shoqëruese relevante	Vlerësimi do të përqendrohet tek medikamentet që merren njëkohësisht dhe që mund të kontribuojnë në gjakderdhje të traktit gastrointestinal, të vjella, ose dëmtime të mukozës, duke përfshirë antikoagulantët, agjentët antiplatet, NSAID-et, kortikosteroidet dhe medikamente të tjera relevante. Përdorimi i antiemetikëve gjithashtu do të vlerësohet si një tregues i mundshëm i nauzes ose të vjellave klinikisht të rëndësishme që kanë ndodhur më parë.

Rezultatet dhe përfundimi	**Analiza pas vendosjes në treg** **<u>Kequshqyerja</u>** Të dhënat nga studimet klinike nuk treguan rritje të rrezikut për kequshqyerje ose mungesa specifike ushqyese gjatë trajtimit me agonistë të receptorëve GLP-1, krahasuar me placebo. Megjithatë, të dhënat pas vendosjes në treg identifikuan raporte për kequshqyerje, mungesa ushqyese dhe encefalopati të Wernicke-s, shpesh te pacientët me faktorë rreziku paraprakë për kompromitim të gjendjes ushqyese dhe në lidhje me ngjarje të padëshiruara gastrointestinale. Literatura e publikuar mbështet mundësinë biologjike që ngjarjet e padëshiruara gastrointestinale të shoqëruara me agonistët e receptorëve GLP-1 mund të kontribuojnë në kequshqyerje dhe në mungesa specifike ushqyese. Në përfundim: Novo Nordisk do të përditësojë CCSI-në duke zgjeruar seksionin 4.3, Paralajmërimet dhe Masat paraprake, për të përfshirë

	informacionin mbi kequshqyerjen nën paralajmërimin ekzistues lidhur me efektet gastrointestinale dhe dehidratimin. Novo Nordisk e klasifikon kequshqyerjen si një aspekt të ri të rrezikut të rëndësishëm të identifikuar të ngjarjeve të padëshiruara gastrointestinale dhe do ta përfshijë atë në dokumentet përkatëse klinike të sigurisë dhe në raportet periodike të sigurisë, në përputhje me afatet kohore të propozuara për zbatimin.
	<u>Sindroma Mallory-Weiss</u> Megjithëse të vjellat e rënda ofrojnë një mekanizëm biologjikisht të besueshëm, evidenca e kombinuar klinike dhe ajo pas vendosjes në treg është e pamjaftueshme për të mbështetur një lidhje ndërmjet trajtimit me agonistë të receptorëve GLP-1 dhe sindromës Mallory-Weiss. Ky përfundim bazohet në një numër shumë të kufizuar rastesh nga të dhënat pas vendosjes në treg dhe nga studimet klinike, të cilat, pas shqyrtimit të detajuar të rasteve, rezultuan se përgjithësisht ishin të ndikuara nga shpjegime alternative relevante. Në përfundim: Novo Nordisk mohon sinjalin e verifikuar të sindromës Mallory-Weiss. Megjithatë, sinjali mbetet i hapur dhe i verifikuar duke pritur rezultatin e PMDA-s, pas të cilit statusi i tij do të përditësohet sipas nevojës.

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®,
Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®

Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide, insulin icodec/semaglutide

Sindrom Mallory-Vajs, loša ishrana

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danska

Nadzor bezbednosti

Ovaj poverljivi dokument je vlasništvo Novo Nordisk-a. Nijedna neobjavljena informacija sadržana u ovom dokumentu ne sme se otkrivati bez prethodnog pismenog odobrenja Novo Nordiska. Pristup ovom dokumentu treba da bude ograničen samo na relevantne strane.

Sadržaj ..... **Error! Bookmark not defined.**

1 Ulaz 3
2 Sažetak signala 3
3 Procena i zaključak za signal 6

1 Uvod

Dana 23. jula 2026, Japanska agencija za lekove i medicinska pomagala (PMDA) je zatražila od Novo Nordiska da ažurira lokalnu japansku etiketu sa informacijama o Mallory-Weiss sindromu i pothranjenju za GLP-1 RA proizvode.

Na osnovu ovog zahteva, Novo Nordisk je sproveo sveobuhvatnu procenu signala za sve GLP-1 RA proizvode Novo Nordiska koristeći različite izvore podataka, uključujući klinička ispitivanja, postmarketing studije i literaturu. Sve trenutno dostupne i važne informacije u vezi ovog signala su uključene u ovo obaveštenje.

Novo Nordisk je posvećen bezbednosti pacijenata i kontinuirano prati bezbednosni profil naših GLP-1 RA proizvoda. Profil koristi i rizika proizvoda i dalje se smatra povoljnim.

Zamenik direktora	Mette Krøyer Hare Nadzor bezbednosti nakon stavljanja u promet Globalna bezbednost pacijenata

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	29 septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 27. jul 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Wegovy®, Rybelsus®, Ozempic®, Victoza®, Saxenda®, Xultophy® and Kyinsu®
Aktivne supstance	Semaglutide, liraglutide, insulin degludec/liraglutide and insulin icodec/semaglutide

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Semaglutid za dijabetes tip 2, upravljanje težinom i indikaciju MASH. Sve farmaceutske forme, putevi primene i jačine. Liraglutid za dijabetes tip 2 i indiciju za upravljanje težinom. Rastvor za injekciju, potkožna primena, 6 mg/ml, unapred napunjena olovka sadrži 18 mg liraglutida u 3 ml. Insulin degludek/liraglutid za dijabetes tip 2: rastvor za injekciju, potkožna primena, 1 mL rastvora sadrži 100 jedinica insulina degludeka i 3,6 mg liraglutida.

	Insulin ikodek/semaglutid za dijabetes tip 2: rastvor za injekciju u unapred napunjenoj olovci. 1 mL rastvora sadrži 700 jedinica insulina ikodeka i 2 mg semaglutida.
Podaci o proizvodu/projektu	Prodajni proizvod: ☒ Da ☐ Ne Proizvod u kliničkom razvoju: ☐ Da ☒ Ne **Pogođene studije**: NN9535-4352, NN9536-7752, NN9931-4553, NN9535- 8615, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438, NN9932-8782, NN9932-8806, NN9490-8027, NN9490-8028, NN9489-8035, NN9489- 8449, NN9559-8577, NN9490-8553, NN9838-8411, NN9388-8175, NN9838-4968, NN9838-7910, NN9838-8768 **Zemlje u kojima pogođene studije i dalje traju**: Argentina, Australija, Austrija, Belgija, Brazil, Bugarska, Kanada, Kina, Hrvatska, Češka Republika/Češka, Danska, Francuska, Nemačka, Grčka, Mađarska, Indija, Irska, Izrael, Italija, Japan, Malezija, Meksiko, Holandija, Norveška, Poljska, Portugal, Rumunija, Rusija, Saudijska Arabija, Srbija, Singapur, Slovačka, Južna Afrika, Južna Koreja, Španija, Švedska, Švajcarska, Tajvan, Tajland, Turska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Sjedinjene Američke Države.
Izvor/uzročnik signala	☐ Interni signal (identifikovan od strane Novo Nordisk) Izvor internog signala ☒ Spoljašnji signal (identifikovan od strane zdravstvenih vlasti) Ime zdravstvene vlasti: Japanska agencija za farmaceutike i medicinsku opremu (PMDA).
Termin signala	Sindrom Malori-Vajs, Malnutricija
Datum identifikacije	23. juli 2026.
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☒ Da, ako da, datum validacije signala: 27. jul 2026 (Ova klasifikacija se zasnivala na internom procesu za signale izazvane od strane Zdravstvenog autoriteta. Procena podataka od Novo Nordiska još uvek nije završena.) ☐ Ne
Znak zatvoren	☒ Da (samo za Malnutricija) • Ako da, datum zatvaranja signala za Malnutricija: 29-SEP-2026 ☒ Rizik ☐ Odbijeno ☒ Ne (samo za Mallory-Weiss sindrom)
Preduzete mere u vezi sa signalom	• Ažurirati sigurnosnu oznaku: ☒ Da (samo za Čovečanstvo) ☐ Ne • Ažuriranje drugih sigurnosnih dokumenata: ☒ Da (samo za Čovečanstvo) ☐ Ne

	Ako da, navedite ime dokumenta: Istraživačka brošura, protokoli testiranja, Minimalni neophodni sigurnosni tekst, informacije za pacijente – obrasci za informisani pristanak, Periodični izveštaj o sigurnosnim ažuriranjima (PSUR), izveštaj o ažuriranju sigurnosti razvoja (DSUR) i CCSI-ji* **Planirani rokovi za ažuriranje gore navedenih dokumenata su u skladu sa važećim internim procedurama.*
Procena relevantnih bezbednosnih podataka od Novo Nordisk je završena u trenutku obaveštavanja	☒ Da ☐ Ne, procena kroz izvore podataka je na čekanju i biće podeljena kao deo naknadnog obaveštenja na vreme.
Izvori podataka uključeni u procenu signala	☒ Literatura\ ☒ Kliničke studije\ ☒ Podaci nakon stavljanja leka u promet\ ☐ Baze podataka zdravstvenih regulatornih agencija (FAERS)\ ☒ Ostalo, navesti: Oznaka jo-NN (samo za signal Malori-Vajs sindroma)
Rezime glavnih podataka i zaključaka	.

	<u>Malnutricija</u> **Literatura** Objavljena literatura podržava biološku verovatnoću da neželjeni gastrointestinalni događaji povezani sa agonistima GLP-1 receptora (GLP-1 RA) mogu doprineti Malnutricijai i specifičnim nutritivnim nedostacima. **Kliničke studije** Podaci iz kliničkih studija nisu ukazali na povećan rizik od Malnutricijai ili specifičnih nutritivnih nedostataka tokom lečenja agonistima GLP-1 receptora u poređenju sa placebom. Međutim, podaci nakon stavljanja leka u promet identifikovali su prijave Malnutricijai, nutritivnih nedostataka i Wernickeove encefalopatije, često kod pacijenata sa prethodno postojećim faktorima rizika za narušeno nutritivno stanje i u vezi sa neželjenim gastrointestinalnim događajima. **Podaci nakon stavljanja leka u promet** Podaci nakon stavljanja leka u promet podržali su mogućnost da lečenje agonistima GLP-1 receptora, u retkim slučajevima, može doprineti teškoj Malnutricijai ili specifičnim nutritivnim nedostacima kod osetljivih pacijenata, naročito u slučajevima upornih i teških neželjenih

	gastrointestinalnih događaja. **Zaključak** Novo Nordisk će ažurirati CCSI proširenjem odeljka 4.3, Upozorenja i mere opreza, kako bi se uključile informacije o Malnutriciji u okviru postojećeg upozorenja koje se odnosi na gastrointestinalne efekte i dehidrataciju. U skladu sa tim, biće usklađeni i ostali bezbednosni dokumenti.

	<u>Mallory-Weissov sindrom</u> **Klinički podaci i podaci nakon stavljanja leka u promet:** Iako teško povraćanje predstavlja biološki verovatan mehanizam, klinički dokazi i dokazi nakon stavljanja leka u promet nisu dovoljni da ukažu na povezanost između lečenja agonistima GLP-1 receptora i Mallory-Weissovog sindroma. Ovaj zaključak zasniva se na veoma malom broju slučajeva iz kliničkih ispitivanja i podataka nakon stavljanja leka u promet, za koje je nakon detaljnog pregleda utvrđeno da često postoje druga relevantna objašnjenja. **Drugi izvori podataka: oznake lekova koji nisu iz portfolija NN** U informacijama o lekovima koji sadrže GLP-1 RA, a koji nisu iz portfolija NN (eksenatid, dulaglutid, tirzepatid i liksisenatid), nisu navedene informacije o Mallory-Weissovom sindromu niti termini kao što su krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, hematemeza, gastrointestinalno krvarenje ili ruptura/rascep jednjaka. **Zaključak** Novo Nordisk odbacuje signal. Međutim, u skladu sa internim procesima kompanije Novo Nordisk, signal će ostati otvoren i važeći do dobijanja ishoda procene PMDA, nakon čega će njegov formalni status biti ažuriran na odgovarajući način.

3 Procena i zaključak za signal

Odgovarajući kontekst za procenu	Pozadina

	Zahtev se odnosi na Mallory-Weiss sindrom i Malnutricija u vezi sa upotrebom GLP-1 agonista receptora (GLP-1 RA). GLP-1 RA su odobreni za lečenje dijabetesa tipa 2 i za upravljanje telesnom težinom, i podstiču gubitak težine uglavnom putem suzbijanja apetita i smanjenog unosa energije. Dok ovi efekti doprinose povoljnim metaboličkim ishodima, GLP-1 RA su povezani sa neželjenim gastrointestinalnim reakcijama, uključujući mučninu i povraćanje, posebno na početku lečenja i pri povećanju doze.
	Pojavili su se brige da li teška povraćanja ili mučnina mogu potencijalno doprineti razvoju Mallory-Weiss-ove fisure kod osetljivih osoba. Osim toga, postoje brige zbog potencijalnog rizika od nedostatka hranljivih materija i loše ishrane, posebno kod pacijenata sa značajnim smanjenjem unosa hrane i/ili ozbiljnim neprijatnim gastrointestinalnim događajima.
Datum preseka podataka (Data lock point)	30. juni 2026.
Verzija MedDRA	29.0

Metode procene	**Parametri za procenu nakon stavljanja leka u promet:** **Malnutricija**

Parametri	**Detalji**
Kumulativni PM događaji	Svi validni postmarketinški slučajevi koji se odnose na Malnutricija biće obuhvaćeni opštim pregledom. Zbog široke i raznovrsne prirode termina koji se odnose na Malnutricija, procena će biti usmerena na opšte obrasce u seriji slučajeva, uključujući vremensku povezanost, pokazatelje nutritivnog deficita i moguće zbunjujuće faktore, umesto na detaljan pregled pojedinačnih slučajeva.
Pravo vreme za početak	Vremenska povezanost će se procenjivati na osnovu pojave događaja povezanih sa pothranjenošću nakon početka tretmana i raspodele prijavljenog vremena do pojave simptoma. S obzirom na multifaktorsku I progresivnu prirodu Malnutricijai, neće se primenjivati nikakvo unapred određeno vremensko ograničenje. Vreme do pojave će

		se tumačiti u kontekstu neželjenih efekata na gastrointestinalni sistem koji je prate, smanjenog unosa hrane, gubitka težine i drugih pokazatelja nutritivnih kompromisa
	Relevantna medicinska anamneza	Relevantna medicinska anamneza biće procenjena deskriptivno kako bi se identifikovali potencijalni faktori rizika, zbunjujući faktori i alternativna objašnjenja za prijavljene događaje. Primeri uključuju prethodno postojeću Malnutricija, nutritivne nedostatke, poremećaje ishrane, gastrointestinalne poremećaje povezane sa malapsorpcijom, barijatrijsku hirurgiju, maligne bolesti, hronične bolesti jetre, zloupotrebu alkohola i druga stanja povezana sa smanjenim unosom hrane ili povećanim nutritivnim potrebama.
	Parametri	**Detalji**
	Kumulativni PM događaji	Svi slučajevi iz kliničkih ispitivanja (CT) i nakon stavljanja leka u promet (PM) biće pregledani zbog retkosti ovog događaja (manje od 40 slučajeva u podacima iz CT i PM za sve relevantne proizvode). Međutim, veći značaj biće pridat validnim slučajevima.

	Relevantno vreme do pojave	Proceniće se vreme do pojave događaja, povezanost sa početkom lečenja i povećanjem doze, pojava prethodnih gastrointestinalnih simptoma (posebno mučnine, povraćanja i napinjanja pri povraćanju), kao i vremenska povezanost između ovih simptoma i pojave Mallory-Weissovog sindroma.
	Relevantna medicinska anamneza	Prethodno prisustvo Mallory-Weissovog sindroma ili krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, peptički ulkus, gastritis, ezofagitis, hijatalna hernija, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), hronično ili ponavljano povraćanje, gastropareza, poremećaj upotrebe alkohola / prekomerna konzumacija alkohola, poremećaji ishrane (npr. bulimija), bolesti jetre / portalna hipertenzija / varikoziteti jednjaka, stanja povezana sa teškom mučninom i povraćanjem, nedavne gastrointestinalne procedure ili hirurški zahvati, poremećaji koagulacije.
	Relevantni prateći lekovi	Procena će se fokusirati na lekove koji se uzimaju istovremeno i koji mogu doprineti krvarenju iz gastrointestinalnog trakta, povraćanju ili oštećenju sluzokože, uključujući antikoagulanse, antiagregacione agense, NSAID-ove, kortikosteroide i druge relevantne lekove. Korišćenje antiemetika takođe će se proceniti kao mogući pokazatelj mučnine ili klinički značajnog povraćanja koje se ranije dogodilo.

Rezultati i zaključak	**Analiza nakon stavljanja leka u promet** **Malnutricija** Podaci iz kliničkih studija nisu ukazali na povećan rizik od Malnutricijai ili specifičnih nutritivnih nedostataka tokom lečenja agonistima GLP-1 receptora u poređenju sa placebom. Međutim, podaci nakon stavljanja leka u promet identifikovali su prijave Malnutricijai, nutritivnih nedostataka i Wernickeove encefalopatije, često kod pacijenata sa prethodno postojećim faktorima rizika za narušeno nutritivno stanje i u vezi sa neželjenim gastrointestinalnim događajima. Objavljena literatura podržava biološku verovatnoću da neželjeni gastrointestinalni događaji povezani sa agonistima GLP-1 receptora mogu doprineti Malnutricijai i specifičnim nutritivnim nedostacima. Zaključak: Novo Nordisk će ažurirati CCSI proširenjem odeljka 4.3, Upozorenja i mere opreza, kako bi se uključile informacije o Malnutricijai u okviru postojećeg upozorenja koje se odnosi na gastrointestinalne efekte i dehidrataciju. Novo Nordisk klasifikuje Malnutricija kao novi aspekt važnog identifikovanog rizika od neželjenih gastrointestinalnih događaja i uključiće je u relevantnu kliničku bezbednosnu dokumentaciju i periodične izveštaje o bezbednosti, u skladu sa predloženim rokovima za sprovođenje. **<u>Sindrom Mallory-Weiss</u>** Iako teške povraćanja nude biološki verodostojan mehanizam, kombinovani klinički dokazi i dokazi nakon stavljanja na tržište nisu dovoljni da podrže vezu između tretmana GLP-1 receptor agonistima i Mallory-Weiss sindroma. Ovaj zaključak se zasniva na vrlo ograničenom broju slučajeva iz podataka nakon stavljanja na tržište i kliničkih studija, koji su, nakon detaljnog pregleda slučajeva, uglavnom bili pod uticajem relevantnih alternativnih objašnjenja. Zaključno: Novo Nordisk negira potvrđeni signal Mallory-Weiss sindroma. Ipak, signal ostaje otvoren i potvrđen dok se ne dobiju rezultati PMDA, nakon kojih će njegov status biti ažuriran po potrebi.