meditech

REPUBLIKA E KOSOVËS/REPUBLIKA KOSOVA-REPUBLIC OF KOSOVO
Ministria e Shëndetësisë Ministarstvo Zdravstva Ministry of Health
Agjencioni Kosovar për Produkte Medicinale Kosovska Agencija za Medicinske Proizvode
Kosovo Medicines Agency
Nr. Prot. 4023/2
Org. Jedin. 06
Org Unit
Br. Prot.
Prot No.
Nr. i faqeve 24
Broj stranica
No. pages:
Data 12.11.2026
Datum
Date
PRISHTINË/A

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

12.11.2026

Dorëzimi i dokumentacionit për Safety Signals – Protokolli nr. 4023

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 **4023**.

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

- Signal Management – Atrial fibrillation

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 810828270

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

Ozempic®
Semaglutide
Atrial fibrillation

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 No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk.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 17-May-2026 Novo Nordisk received a request from Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA) to provide a comprehensive signal evaluation report regarding the potential risk of "atrial fibrillation" in relation to Ozempic®. Based on this information, Novo Nordisk opened a signal on 17-May-2026. Overall, the totality of evidence from all evaluated data sources did not support an association between Ozempic® and atrial fibrillation. The benefit–risk profile of the product remains favourable. The signal was assessed as non-validated on 07-Aug-2026.

Novo Nordisk is committed to patient safety and continuously monitor the safety profile of Ozempic®.

Safety Surveillance	Mette Krøger Hare Associate Director, Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	10-Sep-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 19-May-2026 ☐ No
Trade name(s)	Ozempic®
Active substance(s)	Semaglutide
Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Semaglutide for type 2 diabetes mellitus indication. Solution for injection, strengths 0.25 mg – 2 mg.
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 term	Atrial fibrillation
Date detected	17-May-2026

Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☐ Yes, if yes date of signal validation: N/A ☒ No
Signal Closed	☒ Yes If yes, date of signal closure: 07-Aug-2026 ☐ Risk ☒ Refuted ☐ No
Actions taken in relation to signal	• Safety label to be updated: ☐ Yes ☒ No • Update to other safety documents: ☐ Yes ☒ No If yes, specify name of document: 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 ☒ Others, specify: Labels from EMA and US FDA
Patient exposure	<u>Clinical studies</u> Phase 3a pool: 7,327.22 patient-years of observation (PYO) NN9535-3744 (SUSTAIN 6): 3,408.21 PYO NN9535-4321 (FLOW): 5,876.26 PYO <u>Cumulative post-marketing</u> Estimated 45,650,976 patient-years of exposure

Summary of key data & conclusions	Clinical trial data: The available clinical trial data does not support a causal association between Ozempic® and atrial fibrillation. Post-marketing data: The available post-marketing evidence, including the diagnostically confirmed cases and the rechallenge case, does not support a causal association between semaglutide and atrial fibrillation. Others - Labels: Atrial fibrillation is not listed in the EU or US product labelling for competitor GLP-1 receptor agonists. Overall, the totality of evidence from all evaluated data sources does not support an association between Ozempic® and atrial fibrillation. The benefit–risk profile of the product remains favourable; therefore, the signal is assessed as non-validated.
Plans for further evaluation	N/A

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	On 17 May 2026, Saudi Food Drug Authority requested a comprehensive signal evaluation report within 90 days regarding the potential risk of atrial fibrillation with the use of Ozempic® (semaglutide). The evaluation should include, but not be limited to, background rate, results from clinical studies database, epidemiology, preclinical findings, PASS, global pharmacovigilance database medical literature, estimated reporting rate, integrated benefit-risk analysis, conclusion and recommendation. Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia and occurs frequently in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and obesity. These populations have an increased baseline risk of atrial fibrillation due to established risk factors, including advanced age, hypertension, cardiovascular disease, heart failure and chronic kidney disease. Therefore, atrial fibrillation events observed in patients receiving semaglutide should be interpreted in the context of the underlying disease burden and background incidence of atrial fibrillation.
Data lock point	30-Apr-2026
MedDRA version	29.0
Search criteria – PTs included for analyses	Atrial fibrillation

Method(s) of evaluation

Clinical studies included in the evaluation:

Product / Project name
20 completed phase 3a and 3b studies for semaglutide s.c. in T2D Ozempic® (NN9535)

Parameters for the post-marketing evaluation:

Parameter	Details
Cumulative PM events	20 diagnostically confirmed events
Relevant time to onset	If the events were causally related to treatment, they would be expected to occur predominantly within the first 3 months (90 days) following treatment initiation, given that any potential effects on heart rate and sinus node activity would be anticipated to manifest shortly after treatment initiation.
Relevant medical history	Medical history was reviewed to assess the presence of pre-existing cardiac disease and to identify established risk factors for atrial fibrillation. e.g. hypertension, valvular heart disease (mitral valve disease), myocardial infarction, cardiomyopathies, congenital heart disease, coronary artery disease, hyperthyroidism, left ventricular hypertrophy, sleep apnoea/obstructive sleep apnoea, hypertension, ischemic heart disease, heart failure, metabolic conditions (e.g. T2DM, obesity), previous arrhythmias or atrial fibrillation, chronic kidney disease.
Relevant concomitant medication	Concomitant medications were reviewed to identify cardiovascular treatments that may indicate pre-existing cardiac disease or atrial fibrillation. The following medications were considered potential confounders: • Beta-blockers – C07AB0 (e.g. metoprolol, bisoprolol) • Antiarrhythmics – C01BD0 and C01BC0 (e.g. amiodarone, flecainide) • Anticoagulants – B01AA03, B01AF0 (e.g. warfarin, apixaban, rivaroxaban dabigatran) • Diuretics - C03CA0 (e.g. furosemide) • Antihypertensives - C09AA0 (e.g. ACE inhibitors).
Co-reported events	Co-reported events were reviewed to identify potential alternative explanations and established risk factors for atrial fibrillation. This includes cardiovascular events, infections, metabolic/endocrine disorders,

	and gastrointestinal events associated with electrolyte disturbances.

Parameters for other data source evaluation

Parameter	Details
Non-NN labels, NN labels	Review of US PI and EU SmPC of following products: **Non-NN Labels** o Exenatide (Bydureon®) o Dulaglutide (Trulicity®) o Tirzepatide (Mounjaro®) **NN labels** o Liraglutide (Victoza®)

Results

Clinical study results:

- Reporting rates of atrial fibrillation were lower with Ozempic® than placebo in the phase 3a pool and SUSTAIN 6 study, and comparable between groups in FLOW study.
- Event severity was similar across treatment groups, with most events reported as mild or moderate.
- Most events recovered and were assessed as unlikely related to Ozempic® treatment.

Post-marketing analysis:

- Overall, the cumulative PM data showed a low reporting rate of atrial fibrillation with Ozempic® and relevant confounding factors (T2DM, elderly patients, hypertension, pre-existing atrial fibrillation, cardiovascular disease and chronic kidney disease).
- Gastrointestinal events potentially associated with dehydration (nausea, diarrhoea and vomiting) were reported in a minority of cases (<10% each), and no consistent pattern suggesting a gastrointestinal-mediated mechanism for atrial fibrillation was identified.
- A narrative review of the 20 diagnostically confirmed events showed that most cases (17) were assessed as unlikely according to WHO-UMC due to confounding factors and alternative explanations, and 3 cases were assessed as possible (however, NN causality = unlikely).
- One positive rechallenge event was identified and assessed as unlikely (WHO-UMC). This case was confounded by pre-existing atrial fibrillation, cardiac ablation and diabetes mellitus (NN causality = Unlikely).

Other data analysis – labels:

Atrial fibrillation is not mentioned in any of the labels from EMA and US FDA. However, for Tirzepatide (Mounjaro®), it is described that no difference in treatment-emergent arrythmia and cardiac conductions disorders events was observed compared to placebo.

Conclusion

Based on the totality of evidence from clinical studies, cumulative post-marketing experience, and product labelling, the data do not

	support a causal association between Ozempic® and atrial fibrillation. Clinical studies data showed no imbalance in atrial fibrillation events disfavouring Ozempic®, while post-marketing cases were largely explained by established cardiovascular risk factors, and concomitant cardiovascular medications, with no consistent temporal or clinical pattern identified. Consequently, the atrial fibrillation signal is classified as non-validated. No regulatory action is proposed at this time, and atrial fibrillation will continue to be monitored as part of routine pharmacovigilance activities.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

Ozempic®
Semaglutide
Fibrilacion atrial

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

Përmbajtja 2
1 Hyrje 3
2 Përmbledhje e sinjalit 3
3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin 5

1 Hyrje

Më 17 Maj 2026, Novo Nordisk mori një kërkesë nga Administrata e Ushqimit dhe Barnave e Arabisë Saudite (SFDA) për të ofruar një raport të plotë vlerësimi të sinjalit lidhur me rrezikun e mundshëm të "fibrilacionit atrial" në lidhje me Ozempic®. Bazuar në këto informacione, Novo Nordisk hapi një sinjal më 17 Maj 2026. Në përgjithësi, të gjitha provat nga të gjitha burimet e dhënave të vlerësuara nuk mbështetën një lidhje ndërmjet Ozempic® dhe fibrilacionit atrial. Profili përfitim–rrezik i produktit mbetet i favorshëm. Sinjali u vlerësua si jo i verifikuar më 07 Gusht 2026.

Novo Nordisk është i përkushtuar ndaj sigurisë së pacientëve dhe monitoron vazhdimisht profilin e sigurisë së Ozempic®.

Kreu i Mbikëqyrjes së Sigurisë	Mette Krøger Hare Zëvendës Drejtoreshë, Siguria Globale e Pacientit

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	10 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 19 maj 2026. ☐ Jo
Emrat tregtarë	Ozempic®
Substancat aktive	Semaglutide

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Semaglutid për indikacionin e diabetit tip 2. Zgjidhje për injeksion, forcë 0.25 mg – 2 mg.
Të dhënat për produktin/projektin	Produkt i tregtuar: ☒ Po ☐ Jo Produkt në zhvillim klinik: ☐ Po ☒ Jo Studimet e prekura: Nuk aplikohet Shtetet ku po zhvillohen studimet e prekura: Nuk aplikohet
Burimi/shkaktari i sinjalit	☐ Sinjal i brendshëm (i identifikuar nga Novo Nordisk) ☒ Sinjal i jashtëm (i identifikuar nga autoriteti shëndetësor) Emri i autoritetit shëndetësor: Agjencia Saudite e Ushqimit dhe Barnave (SFDA)
Termi i sinjalit	Fibrilacion atrial
Data e identifikimit	17 Maj 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☐ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: Nuk aplikohet ☒ Jo:
Sinjali i Mbyllur	☒ Po Nëse po, data e mbylljes së sinjalit: 07-Gusht-2026 ☐ Rreziku ☒ Mohohet ☐ Jo
Masat e ndërmarra lidhur me sinjalin	Përditësimi i informacionit të sigurisë në etiketim: ☐ Po ☒ Jo Përditësimi i dokumenteve të tjera të sigurisë: ☐ Po ☒ Jo Nëse po, specifikoni emrin e dokumentit: 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 ☒ Të tjera, specifikoni: Etiketat nga EMA dhe FDA e SHBA-së
Ekspozimi i pacientëve	Studime klinike

	Faza 3a grumbull: 7,327.22 vjet-pacient të vëzhguar (PYO) NN9535-3744 (SUSTAIN 6): 3,408.21 PYO NN9535-4321 (FLOW): 5,876.26 PYO Pas-marketingut kumulativ Vlerësuar 45,650,976 vjet-pacient ekspozim
Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	Të dhënat e provave klinike: Të dhënat e disponueshme nga provat klinike nuk mbështesin një lidhje shkaktore midis Ozempic® dhe fibrilacionit atrial. Të dhënat pas-marketingut: Evidenca e disponueshme pas-marketingut, duke përfshirë rastet e konfirmuara diagnostike dhe rastin e ri-provimit, nuk mbështet një lidhje shkaktore midis semaglutidit dhe fibrilacionit atrial. Të tjerët - Etiketat: Fibrilacioni atrial nuk është i përfshirë në etiketimin e produkteve në BE ose SHBA për agjentët GLP-1 konkurrues. Në përgjithësi, gjithsej evidenca nga të gjitha burimet e dhënave të vlerësuara nuk mbështet një lidhje midis Ozempic® dhe fibrilacionit atrial. Profili përfitim-rrezik i produktit mbetet i favorshëm; prandaj, sinjali vlerësohet si jo i verifikuar.
Planet për vlerësim të mëtejshëm	Nuk aplikohet

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	Më 17 maj 2026, Autoriteti Saudit për Ushqimin dhe Barnat kërkoi një raport gjithëpërfshirës të vlerësimit të sinjaleve, brenda 90 ditëve, lidhur me rrezikun e mundshëm të fibrilacionit atrial nga përdorimi i Ozempic® (semaglutid). Vlerësimi duhet të përfshijë, ndër të tjera: shkallën bazë të incidencës, rezultatet nga baza e të dhënave të studimeve klinike, të dhëna epidemiologjike, gjetje paraklinike, studime të sigurisë pas autorizimit (PASS), të dhëna nga baza globale e farmakovigjilencës, literaturën mjekësore, shkallën e vlerësuar të raportimit, analizën e integruar të përfitimit dhe rrezikut, si dhe përfundimet e

	rekomandimet. Fibrilacioni atrial është aritmia kardiake e qëndrueshme më e shpeshtë dhe haset shpesh te pacientët me diabet mellitus të tipit 2 (T2D) dhe obezitet. Këto grupe pacientësh kanë një rrezik bazë më të lartë për fibrilacion atrial për shkak të faktorëve të njohur të rrezikut, siç janë mosha e avancuar, hipertensioni, sëmundjet kardiovaskulare, dështimi i zemrës dhe sëmundjet kronike të veshkave. Prandaj, rastet e fibrilacionit atrial të vërejtura te pacientët që marrin semaglutid duhet të interpretohen duke marrë parasysh barrën e sëmundjeve ekzistuese dhe incidencën bazë të fibrilacionit atrial.
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	Fibrilacion atrial
Metoda(t) e vlerësimit	Studimet klinike të përfshira në vlerësim: **Emri i produktit / projektit** 20 studime të përfunduara të fazave 3a dhe 3b për semaglutidin s.c.te diabeti i tipit 2 (T2D) Ozempic® (NN9535) **Parametrat për vlerësimin pas hedhjes në treg:** **Parametrat** – **Detajet e parametrave** **Ngjarjet kumulative pas autorizimit të marketingut (PM)** – 20 ngjarje të konfirmuara diagnostikisht. **Koha relevante deri në shfaqjen e ngjarjes (Time to Onset)** – Nëse ngjarjet do të kishin lidhje shkakësore me trajtimin, pritet që ato të shfaqeshin kryesisht brenda 3 muajve të parë (90 ditëve) pas fillimit të trajtimit, duke qenë se çdo efekt i mundshëm në frekuencën e zemrës dhe aktivitetin e nyjës sinusale

		pritet të manifestohet menjëherë pas fillimit të trajtimit.
	Historia mjekësore relevante	Historia mjekësore u rishikua për të vlerësuar praninë e sëmundjeve kardiake ekzistuese dhe për të identifikuar faktorët e rrezikut të njohur për fibrilacionin atrial. P.sh. hipertensioni, sëmundjet e valvulave të zemrës (sëmundja e valvulës mitrale), infarkti i miokardit, kardiomiopatitë, sëmundjet kongjenitale të zemrës, sëmundjet e arterieve koronare, hipertiroidizma, hipertrofia e ventrikulit të majtë, apnea e gjumit/apnea obstruktive e gjumit, hipertensioni, sëmundja ishemike e zemrës, insuficienca kardiake, gjendjet metabolike (p.sh. T2DM, mbipesha), aritmitë ose fibrilacioni atrial i mëparshëm, sëmundja kronike e veshkave.

Medikamentet bashkëshoqëruese relevante	Medikamentet bashkëshoqëruese u shqyrtuan për të identifikuar trajtimet kardiovaskulare që mund të tregojnë praninë e sëmundjeve kardiake paraekzistuese ose të fibrilacionit atrial. Medikamentet e mëposhtme u konsideruan si faktorë potencialë ngatërrues: • Beta-bllokuesit – C07AB0 (p.sh. metoprololi, bisoprololi). • Antiaritmikët – C01BD0 dhe C01BC0 (p.sh. amiodaroni, flekainidi). • Antikoagulantët – B01AA03, B01AF0 (p.sh. varfarina, apiksabani, rivaroksabani, dabigatrani). • Diuretikët – C03CA0 (p.sh. furosemidi). • Antihipertensivët – C09AA0 (p.sh. inhibitorët e ACE-së).
Ngjarjet e raportuara bashkë me ngjarjen kryesore (Co-reported Events)	Ngjarjet e raportuara bashkë me ngjarjen kryesore u shqyrtuan për të identifikuar shpjegime alternative të mundshme dhe faktorë të njohur të rrezikut për fibrilacion atrial. Këtu përfshihen ngjarjet kardiovaskulare, infeksionet, çrregullimet metabolike/endokrine, dhe ngjarje gastrointestinale të lidhura me çrregullime të elektroliteve.

Parametrat për vlerësimin e burimeve të tjera të të dhënave

Parametrat	Detajet e parametrave
Etiketa jo-NN, Etiketa NN	Shqyrtimi i PI-së amerikane (US PI) dhe SmPC-së së BE-së për produktet e mëposhtme: **Etiketat e produkteve jo-NN** • Exenatide (Bydureon®) • Dulaglutide (Trulicity®) • Tirzepatide (Mounjaro®) **Etiketa e produktit NN** • Liraglutide (Victoza®)

Rezultatet	**Rezultatet e studimeve klinike:** • Shkallët e raportimit të fibrilacionit atrial ishin më të ulëta me Ozempic® sesa me placebo në grupin e fazës 3a dhe në studimin SUSTAIN 6, dhe ishin të krahasueshme midis grupeve në studimin FLOW. • Ashpërsia e ngjarjeve ishte e ngjashme në të gjitha grupet e trajtimit, me shumicën e ngjarjeve të raportuara si të lehta ose të moderuara. • Shumica e ngjarjeve u rikuperuan dhe u vlerësuan si ngjarje jo të lidhura me trajtimin me Ozempic®. **Analiza pas hedhjes në treg:** • Në përgjithësi, të dhënat e grumbulluara pas hedhjes në treg (PM) treguan një shkallë të ulët raportimi të fibrilacionit atrial në lidhje me Ozempic®, duke marrë parasysh faktorët përkatës ngatërrues (diabeti mellitus i tipit 2, pacientët e moshuar, hipertensioni, fibrilacioni atrial ekzistues, sëmundjet kardiovaskulare dhe sëmundjet kronike të veshkave). • Ngjarjet gastrointestinale që mund të lidhen me dehidratimin (të përziera, diarre dhe të vjella) u raportuan në një pakicë rastesh (<10% për secilën) dhe nuk u identifikua ndonjë model i qëndrueshëm që të sugjeronte një mekanizëm gastrointestinal si shkak për fibrilacionin atrial. • Një shqyrtim përshkrues i 20 rasteve të konfirmuara diagnostikisht tregoi se shumica e rasteve (17) u vlerësuan si "të pamundshme" (sipas kritereve WHO-UMC) për shkak të faktorëve ngatërrues dhe shpjegimeve alternative, ndërsa 3 raste u vlerësuan si "të mundshme" (megjithatë, vlerësimi i shkakësisë: i pamundur). • U identifikua një rast ku trajtimi u rinis (rechallenge) dhe pati sërish shfaqje të ngjarjes; ky rast u vlerësua si "i pamundur" (sipas kritereve WHO-UMC). Në këtë rast, vlerësimi u ndikua nga faktorë të tillë si fibrilacioni atrial ekzistues, ablazioni kardiak dhe diabeti mellitus (vlerësimi i shkakësisë

	• i pamundur). **Analiza e të dhënave të tjera – dokumentacioni i produktit (etiketat):** Fibrilacioni atrial nuk përmendet në asnjë nga dokumentet e produkteve (etiketat) të miratuara nga EMA ose FDA-ja amerikane. Megjithatë, për Tirzepatide (Mounjaro®), theksohet se nuk është vërejtur ndonjë ndryshim në krahasim me placebo-n sa i përket aritmisë që shfaqet gjatë trajtimit apo çrregullimeve të përçueshmërisë kardiake.
Përfundimi	Bazuar në tërësinë e provave nga studimet klinike, përvojën e akumuluar pas hedhjes në treg dhe etiketimin e produktit, të dhënat nuk mbështesin një lidhje shkakësore midis Ozempic® dhe fibrilacionit atrial. Të dhënat nga studimet klinike nuk treguan ndonjë pabarazi në rastet e fibrilacionit atrial që do të ishte në disavantazh të Ozempic®, ndërsa rastet e vërejtura pas hedhjes në treg shpjegoheshin kryesisht nga faktorë të njohur të rrezikut kardiovaskular dhe nga medikamente të tjera kardiovaskulare që përdoreshin paralelisht; nuk u identifikua ndonjë model i qëndrueshëm kohor apo klinik. Si rrjedhim, sinjali lidhur me fibrilacionin atrial klasifikohet si i pavërtetuar. Për momentin nuk propozohet asnjë masë rregullatore dhe fibrilacioni atrial do të vazhdojë të monitorohet si pjesë e aktiviteteve rutinë të farmakovigjilencës.

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Ozempic®
Semaglutide
Atrijalna fibrilacija

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

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

Sadržaj 2
1 Ulaz 3
2 Sažetak signala 3
3 Procena i zaključak za signal 5

1 Ulaz

Dana 17. maja 2026. godine, Novo Nordisk je primio zahtev od Saudijske agencije za hranu i lekove (SFDA) da dostavi kompletan izveštaj o proceni signala u vezi sa mogućim rizikom od „atrijalne fibrilacije"u vezi sa Ozempic®. Na osnovu ovih informacija, Novo Nordisk je 17. maja 2026. godine pokrenuo signal. Uglavnom, svi dokazi iz svih ocenjivanih izvora podataka nisu podržali vezu između Ozempic® i atrijalne fibrilacije. Odnos koristi i rizika proizvoda i dalje ostaje povoljan. Signal je ocenjen kao neverifikovan 7. avgusta 2026. godine.

Novo Nordisk je posvećen bezbednosti pacijenata i kontinuirano prati bezbednosni profil Ozempic®.

Šef nadzora sigurnosti	Mette Krøger Hare Zamenica direktorke, Globalna sigurnost pacijenata

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	10. septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 19. maj 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Ozempic®
Aktivne supstance	Semaglutide

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Semaglutid za indikaciju dijabetesa tip 2. Rastvor za injekciju, jačina 0,25 mg – 2 mg.
Podaci o proizvodu/projektu	Prodajni proizvod: ☒ Da ☐ Ne Proizvod u kliničkom razvoju: ☐ Da ☒ Ne Studije koje su pogođene: Ne primenjuje se Države u kojima se razvijaju pogođene studije: Ne primenjuje se
Izvor/uzročnik signala	☐ Interni signal (identifikovan od strane kompanije Novo Nordisk): ☒ Eksterni signal (identifikovan od strane zdravstvenog autoriteta): Naziv zdravstvenog autoriteta: Saudijska agencija za hranu i lekove (SFDA)
Termin signala	Atrijalna fibrilacija
Datum identifikacije	17 Maj 2026
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☐ Da, ako da, datum potvrde signala: Ne primenjuje se ☒ Ne
Znak zatvoren	☒ Da Ako da, datum zatvaranja signala: 07-Avg-2026 ☐ Rizik ☒ Odbija se ☐ Ne
Preduzete mere u vezi sa signalom	Ažuriranje bezbednosnih informacija u označavanju: ☐ Po ☒ Jo Ažuriranje ostalih bezbednosnih dokumenata: ☐ Po ☒ Jo Ako je odgovor da, navedite naziv dokumenta: Nije primenljivo
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 u promet ☐ Baze podataka zdravstvenih autoriteta ☒ Ostalo, navedite: Oznake od EMA i FDA u SAD-u
Izloženost pacijenata	Kliničke studije

	Faza 3a skup: 7.327,22 pacijent-godina praćenja (PYO) NN9535-3744 (SUSTAIN 6): 3.408,21 PYO NN9535-4321 (FLOW): 5.876,26 PYO Kumulativno posle marketinga Procena: 45.650.976 pacijent-godina izloženosti
Rezime glavnih podataka i zaključaka	Podaci iz kliničkih ispitivanja: Podaci dostupni iz kliničkih ispitivanja ne podržavaju uzročnu vezu između Ozempic® i atrijalne fibrilacije. Podaci nakon stavljanja u promet: Dostupni dokazi nakon stavljanja u promet, uključujući potvrđene dijagnostičke slučajeve i slučaj ponovnog ispitivanja, ne podržavaju uzročnu vezu između semaglutida i atrijalne fibrilacije. Ostalo - Oznake: Atrijalna fibrilacija nije uključena u označavanje proizvoda u EU ili SAD za konkurentske GLP-1 agense. Ukupno gledano, dokazi iz svih procenjenih izvora podataka ne podržavaju vezu između Ozempic® i atrijalne fibrilacije. Profil koristi i rizika proizvoda ostaje povoljan; stoga se signal smatra neproverenim.
Planovi za dalju procenu	Nije primenljivo

3 Procena i zaključak za signal

Relevantna pozadina za procenu	Dana 17. maja 2026. godine, Saudijska uprava za hranu i lekove (Saudi Food and Drug Authority – SFDA) zatražila je sveobuhvatan izveštaj o proceni signala, u roku od 90 dana, u vezi sa mogućim rizikom od atrijalne fibrilacije usled primene leka Ozempic® (semaglutid). Procena treba da obuhvati, između ostalog: osnovnu stopu incidencije, rezultate iz baze podataka kliničkih studija, epidemiološke podatke, pretkliničke nalaze, postautorizacione studije bezbednosti (PASS), podatke iz globalne baze podataka farmakovigilance, medicinsku literaturu, procenjenu stopu prijavljivanja, integrisanu analizu koristi i rizika, kao i zaključke i preporuke.

<table>
<tr><td></td><td>Atrijalna fibrilacija je najčešća trajna srčana aritmija i često se javlja kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 (T2D) i gojaznošću. Ove grupe pacijenata imaju veći osnovni rizik od atrijalne fibrilacije zbog poznatih faktora rizika, kao što su starija životna dob, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, srčana insuficijencija i hronična bolest bubrega. Stoga, slučajeve atrijalne fibrilacije uočene kod pacijenata koji primaju semaglutid treba tumačiti uzimajući u obzir opterećenje postojećim bolestima i osnovnu incidenciju atrijalne fibrilacije.</td></tr>
<tr><td>Datum zaključavanja baze podataka (Data Lock Point)</td><td>30 april 2026</td></tr>
<tr><td>Verzija MedDRA</td><td>29.0</td></tr>
<tr><td>Kriterijumi pretrage – preferirani termini (PT) uključeni u analize</td><td>Atrijalna fibrilacija</td></tr>
<tr><td>Metoda(e) procene</td><td>Kliničke studije uključene u procenu:

<table><tr><th>Naziv proizvoda / projekta</th></tr><tr><td>20 završenih studija faze 3a i 3b za semaglutid s.c. kod dijabetesa tipa 2 (T2D)</td></tr></table>
Parametri za postmarketinšku procenu:

<table><tr><th>Parametri</th><th>Detalji parametara</th></tr><tr><td>Kumulativni postmarketinški događaji (PM)</td><td>20 dijagnostički potvrđenih događaja.</td></tr><tr><td>Relevantno vreme do pojave događaja (Time to Onset)</td><td>Ukoliko bi događaji bili uzročno povezani sa terapijom, očekivalo bi se da se javljaju pretežno tokom prva 3 meseca (90 dana) nakon započinjanja terapije, s obzirom na to da bi se svaki potencijalni uticaj na srčanu frekvenciju i aktivnost</td></tr></table></td></tr>
</table>

		sinusnog čvora očekivano manifestovao ubrzo nakon započinjanja terapije.
	Relevantna medicinska istorija	Medicinska istorija je pregledana kako bi se procenilo prisustvo postojećih srčanih oboljenja i identifikovali poznati faktori rizika za atrijalnu fibrilaciju, npr. hipertenzija, bolesti srčanih zalistaka (bolest mitralnog zaliska), infarkt miokarda, kardiomiopatije, urođene srčane mane, bolest koronarnih arterija, hipertireoza, hipertrofija leve komore, apneja u snu/opstruktivna apneja u snu, hipertenzija, ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, metabolička stanja (npr. T2DM, gojaznost), prethodne aritmije ili atrijalna fibrilacija i hronična bolest bubrega.

Relevantni prateći lekovi	Prateći lekovi su pregledani kako bi se identifikovale kardiovaskularne terapije koje mogu ukazivati na prisustvo prethodnih srčanih bolesti ili atrijalne fibrilacije. Sledeći lekovi su uzeti u obzir kao mogući faktori koji mogu da zbune rezultat: • Beta-blokatori – C07AB0 (npr. metoprolol, bisoprolol). • Antiaritmici – C01BD0 i C01BC0 (npr. amiodaron, flekainid). • Antikoagulansi – B01AA03, B01AF0 (npr. varfarin, apiksaban, rivaroksaban, dabigatran). • Diuretici – C03CA0 (npr. furosemid). • Antihipertenzivi – C09AA0 (npr. ACE inhibitori).
Događaji prijavljeni zajedno sa glavnim događajem (Zajedno prijavljeni događaji)	Prijavljeni događaji zajedno sa glavnim događajem su razmatrani kako bi se identifikovala moguća alternativna objašnjenja i poznati faktori rizika za atrijalnu fibrilaciju. Ovo uključuje kardiovaskularne događaje, infekcije, metaboličke/endokrine poremećaje, i gastrointestinalne događaje povezane sa poremećajem elektrolita.

Parametri za procenu drugih izvora podataka

Parametri	Detalji parametara
Oznaka jo-NN, Oznaka NN	Pregled američkog PI (US PI) i SmPC EU za sledeće proizvode: Oznake proizvoda koje nisu NN • Exenatid (Bydureon®) • Dulaglutid (Trulicity®) • Tirzepatid (Mounjaro®) Oznaka proizvoda NN • • Liraglutid (Victoza®)

Rezultati	**Rezultati kliničkih studija:** • Stope izveštavanja atrijalne fibrilacije bile su niže sa Ozempic® nego sa placebom u fazi 3a i u studiji SUSTAIN 6, a bile su uporedive između grupa u studiji FLOW. • Težina događaja bila je slična u svim grupama lečenja, a većina prijavljenih događaja bila je blaga ili umerena. • Većina događaja se rešila i procenjena je kao događaji koji nisu povezani sa lečenjem Ozempic®. **Analiza koraka uvođenja na tržište:** • Generalno, podaci prikupljeni nakon izlaska na tržište (PM) pokazali su nizak nivo prijavljivanja atrijalne fibrilacije kod Ozempica®, uzimajući u obzir odgovarajuće faktore koji mogu da utiču (tip 2 dijabetes, stariji pacijenti, hipertenzija, postojeća atrijalna fibrilacija, kardiovaskularne bolesti i hronične bolesti bubrega). • Gastrointestinalni događaji koji mogu biti povezani sa dehidracijom (mučnina, dijareja i povraćanje) prijavljeni su u malom broju slučajeva (<10% za svaki) i nije primećen nikakav stabilan obrazac koji bi ukazivao na gastrointestinalni uzrok atrijalne fibrilacije. • Jedna deskriptivna analiza 20 dijagnostički potvrđenih slučajeva pokazala je da je većina slučajeva (17) ocenjena kao "nemoguća" (prema kriterijumima WHO-UMC) zbog zbunjujućih faktora i alternativnih objašnjenja, dok je 3 slučaja ocenjena kao "moguća" (ipak, procena uzročnosti: nemoguća). • Identifikovan je slučaj u kojem je tretman ponovo započet (rechallenge) i ponovo se pojavila pojava; ovaj slučaj je ocenjen kao 'nemoguć' (prema WHO-UMC kriterijumima). U ovom slučaju procenu su uticali faktori kao što su postojeća atrijalna fibrilacija, kardijalne ablacije i dijabetes mellitus (procena uzročnosti nemoguća).

	Analiza drugih podataka – dokumentacija proizvoda (etikete): Atrijalna fibrilacija se ne spominje ni u jednom od dokumenata proizvoda (etiketama) odobrenih od strane EMA ili američke FDA. Ipak, za Tirzepatid (Mounjaro®) se naglašava da nije primećen neki promena u poređenju sa placebom kada je reč o aritmiji koja se javlja tokom lečenja ili poremećajima srčane provodljivosti.
Zaključak	Na osnovu ukupnosti dokaza iz kliničkih studija, iskustva stečenog nakon stavljanja na tržište i označavanja proizvoda, podaci ne podržavaju uzročnu vezu između Ozempic® i atrijalne fibrilacije. Podaci iz kliničkih studija nisu pokazali nikakvu neravnotežu u slučajevima atrijalne fibrilacije koja bi bila nepovoljna za Ozempic®, dok su slučajevi primećeni nakon stavljanja na tržište uglavnom objašnjavani poznatim kardiovaskularnim faktorima rizika i drugim kardiovaskularnim lekovima koji su se uzimali paralelno; nije identifikovan nijedan dosledan vremenski ili klinički obrazac. Kao rezultat toga, signal vezan za atrijalnu fibrilaciju klasifikovan je kao neosnovan. Trenutno se ne predlaže nikakva regulatorna mera i atrijalna fibrilacija će se i dalje pratiti kao deo rutina farmakovigilancijskih aktivnosti.