meditech
REPUBLIKA E KOSOVES/REPUBLIKA KOSOVA/REPUBLIC OF KOSOVO
Ministria e Shëndetësisë Ministarstvo Zdravstva Ministry of Health
Agencioni Kosovar për Produkte Medicinale Kosovska Agencija za Medicinske Proizvode
Kosovo Medicines Agency
Njësia Org. 06 Nr. Prot. 4024/2
Org. Jedin. Br. Prot.
Org. Unit Prot. No.
Nr. i faqeve 51 Data 12.11.2026
Broj stranica Datum
No. pages: 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. 4024

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 **4024**.

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

- Signal Management – Angioedema
- Signal Management – Hypersensitivity

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

Wegovy®

Semaglutide

Hypersensitivity

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 No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk.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 13-JUL-2026 Novo Nordisk validated a signal of "Hypersensitivity" for Wegovy®. The signal was opened based on the positive dechallenge rule in PM data for Wegovy, supported by biological plausibility.

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	Mette Krøyer Hare Safety Surveillance Post-marketing Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	03-Sep-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 13-JUL-2026 ☐ No
Trade name(s)	Wegovy®
Active substance(s)	Semaglutide
Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Semaglutide for 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:** NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. **Countries where impacted trials are ongoing:** Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, China, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, 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, Turkey, United Kingdom, United States.
Source/trigger of signal	☒ Internal Signal (Identified by Novo Nordisk) Source of Internal Signal: Post-marketing Quantitative Signal Detection (QSD) evaluation ☐ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: N/A
Signal term	Hypersensitivity
Date detected	10-APR-2026
Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☒ Yes, if yes date of signal validation: 13-JUL-2026 ☐ No
Signal Closed	☒ Yes If yes, date of signal closure: 25-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: Investigator's Brochure and patient nformation – informed consent forms.* **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 ☐ Clinical trials ☒ Post-marketing ☐ Health Authority databases ☒ Others, specify: NN and non-NN GLP-1 RA labels
Patient exposure	Wegovy: 3,888,371 PYE[1]
Summary of key data & conclusions	**Post-marketing analysis** • In post-marketing data for the PTs hypersensitivity, rash and urticaria, the highest reporting rate is observed for Wegovy. • Cumulatively, 1,396 events (RR:0.34) of PTs hypersensitivity, rash and urticaria are reported for Wegovy compared to 3,200 events (RR: 0.08) and 874 events (RR:0.12) for Ozempic and Rybelsus, respectively. **Other data analysis** Hypersensitivity is already listed in relevant GLP-1 labels. **Conclusions:** Hypersensitivity will be included in the ADR table of the Wegovy® CCSI in the frequency category "Uncommon". Accordingly, other safety documents will be aligned.

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	Hypersensitivity is a non-important identified risk for Ozempic and Rybelsus and is listed in the ADR table of the label for both products. During quantitative signal detection (QSD) a disproportionality for hypersensitivity PT's (Hypersensitivity, drug hypersensitivity, rash and urticaria) in Wegovy with a positive dechallenge rule was observed. *Biological plausibility:* As with all protein-based pharmaceuticals, treatment with semaglutide may evoke allergic reactions, including serious allergic reactions such as angioedema and anaphylactic reactions.
Data lock point	28-Feb-2026
MedDRA version	28.1
Search criteria – PTs included for analyses	Hypersensitivity, drug hypersensitivity, rash and urticaria

[1] PYE = (reported sales [G] × 1,000) / (defined daily dose × 365), where 365 indicates days in a year. The WHO defined daily dose for Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy® is 0.11 mg, 10.5 mg and 0.34 mg, respectively.

Method(s) of evaluation

Parameters for the Post-marketing evaluation:

Parameter	Details
Cumulative PM events	Seriousness, report type, medical confirmation, age and gender distribution, time to onset, co-reported events, concomitant medications and relevant medical history were investigated. Case reviews of de-challenge, re-challenge and other relevant cases was performed.
Relevant time to onset	Time to onset was investigated after 7, 14 and 30 days from initiation of treatment.
Relevant medical history	Medical history was checked to identify potential confounding factors if the patient already had genetic predisposition to allergies, asthma, or autoimmune disorders or a personal history of allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, or food allergies.
Relevant concomitant medication	Concomitant medications were checked to identify potential confounding factors if the patient was treated with another medication that could trigger a hypersensitivity reaction such as antibiotics, NSAIDs, anticonvulsants. In addition to that, acute management medications such as epinephrine, antihistamines, glucocorticoids were investigated.

Parameters for other data source evaluation

Parameter	Details
Non-NN labels, NN labels	Review of US PI and EU SmPC. NN and non-NN GLP-1 RA labels.

Results

Post-marketing analysis

- Cumulatively, 416 hypersensitivity events (RR:0.10), 131 drug hypersensitivity events (RR:0.03), 569 rash events (RR:0.14) and 340 urticaria events (0.08) are reported for Wegovy
- Hypersensitivity and rash are the most reported PTs
- The majority of events are non-serious and the RR of serious events is comparable across PTs
- Almost half of the cases of rash and urticaria have been medically confirmed
- No observations across age, gender and report type between the PTs

	• Time-to-onset, de-challenge, and re-challenge data were largely unavailable limiting thorough causal assessment • Co-reported events include nausea, vomiting, pruritus, fatigue, constipation, diarrhea which is in accordance with the expected safety profile of Wegovy • Concomitant medication include among others estrogens, statins, thyroid hormones, antihistamines • Relevant medical history: overweight, hypertension, type 2 diabetes, hypothyroidism, asthma **Labels** Hypersensitivity is stated in relevant GLP-1 labels except in Wegovy CCDS and EU PI
Discussion	Semaglutide, like other protein-based therapeutics, may trigger allergic reactions, including hypersensitivity, angioedema, and anaphylactic reactions. Wegovy® shows the highest reporting rate for hypersensitivity-related events compared with Ozempic® and Rybelsus® in post-marketing data. The observed disproportionality of hypersensitivity in QSD for Wegovy®, together with the higher reporting rate of hypersensitivity events for Wegovy® compared with Rybelsus® and Ozempic® and the biological plausibility warrants an update to the Wegovy® label.
Conclusion	In conclusion, Hypersensitivity has been classified non-important identified risk for Wegovy® (all indications, all pharmaceutical forms, routes of administration and strength) and "Hypersensitivity" will be included in the ADR table of the Wegovy® CCSI in the frequency category "Uncommon". Accordingly, other safety documents will be aligned.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

Wegovy®
Semaglutide
Hipersensitiviteti

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 6

1 Hyrje

Më 13-KOR-2026, Novo Nordisk verifikoi një sinjal për "Hipersensitivitet" për Wegovy®. Sinjali u hap bazuar në rregullin pozitiv të deçhalimit në të dhënat PM për Wegovy, i mbështetur nga plauzibiliteti biologjik.

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

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

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

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	3 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 13 korrik 2026. ☐ Jo
Emrat tregtarë	Wegovy ®
Substancat aktive	Semaglutide

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Semaglutide për menaxhimin e peshës dhe indikacionin MASH. Të gjitha format farmaceutike, rrugët e administrimit dhe fuqitë.
Të dhënat për produktin/projektin	Produkt i tregtuar: ☒ Po ☐ Jo Produkt në zhvillim klinik: ☐ Po ☒ Jo **Studimet e prekura**: NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. **Vendet ku po vazhdojnë studimet e prekura**: Argjentina, Australia, Austria, Belgjika, Brazili, Bullgaria, Kanadaja, Kina, Kroacia, Republika Çeke, Danimarka, Franca, Gjermania, Greqia, 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, Turqia, Mbretëria e Bashkuar, Shtetet e Bashkuara.
Burimi/shkaktari i sinjalit	☒ Sinjal i Brendshëm (Identifikuar nga Novo Nordisk) Burimi i Sinjalit të Brendshëm: Vlerësimi i Sinjalit Kuantik Pas-marketingut (QSD) ☐ Sinjal i Jashtëm (i Identifikuar nga Autoriteti Shëndetësor) Emri i Autoritetit Shëndetësor: Nuk aplikon
Termi i sinjalit	Hipersensitiviteti
Data e identifikimit	10 Prill 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☒ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: 13 Korrik 2026 ☐ Jo:
Sinjali i Mbyllur	☒ Po Nëse po, data e mbylljes së sinjalit: 25-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, tregoni emrin e dokumentit: Broshura e Hetuesit dhe informacione për pacientin – formularët e pëlqimit të informuar.* **Afatet e planifikuara për përditësimin e dokumenteve të mësipërme përputhen 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: Etiketat NN dhe jo-NN të GLP-1 RA
Ekspozimi i pacientëve	Wegovy®: 3,888,371 PYE[1]
Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	**Pas-marketingut:** • Në të dhënat pas-marketingut për PT-të hipersensitivitet, skuqje dhe urtikari, shpejtësia më e lartë e raportimit është vërejtur për Wegovy. • Në total, 1,396 ngjarje (RR:0.34) të hipersensitivitetit, skuqjes dhe urtikarit raportohen për Wegovy krahasuar me 3,200 ngjarje (RR: 0.08) dhe 874 ngjarje (RR:0.12) për Ozempic dhe Rybelsus, përkatësisht. **Burime të tjera të të dhënave:** Hipersensitiviteti është tashmë i shënuar në etiketat përkatëse të GLP-1. **Përfundime:** Hipersensitiviteti do të përfshihet në tabelën e ADR-së të Wegovy® CCSI në kategorinë e frekuencës "Jo e zakonshme". Për rrjedhojë, dokumentet e tjera të sigurisë do të përputhen me këtë.

1 PYE = (shitjet e raportuara [G] × 1,000) / (doza ditore e përcaktuar × 365), ku 365 tregon ditët në një vit. Doza ditore e përcaktuar nga OBSH për Ozempic®, Rybelsus® dhe Wegovy® është 0.11 mg, 10.5 mg dhe 0.34 mg, përkatësisht.

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	Ndjeshmëria e tepërt nuk është një rrezik i rëndësishëm i identifikuar për Ozempic dhe Rybelsus dhe është e renditur në tabelën e ADR-së në etiketën për të dy produktet. Gjatë zbulimit të sinjalit sasiore (QSD) u vërejt një disproporcion për PT-të e ndjeshmërisë së tepërt (Ndjeshmëri e tepërt, ndjeshmëri ndaj barnave, skuqje dhe urtikarie) te Wegovy me një rregull pozitiv dechallenge. *Plauzibiliteti biologjik:* Ashtu si me të gjitha barnat me bazë proteine, trajtimi me semaglutide mund të shkaktojë reaksione alergjike, përfshirë reaksione serioze alergjike si angioedema dhe reaksione anafilaktike.
Data e mbylljes së të dhënave (Data lock point)	28 Shkurt 2026
Versioni i MedDRA	28.1
Kriteret e kërkimit – termat e preferuar (PT) të përfshirë në analiza	Hipersensibilitet, hipersensibilitet ndaj barnave, skuqje dhe urtikari
Metoda(t) e vlerësimit	Parametrat për vlerësimin pas vendosjes në treg: **Parametrat** — **Detajet** **Ngjarjet kumulative pas-marketingut (PM)** — Janë shqyrtuar serioziteti, lloji i raportimit, konfirmimi mjekësor, shpërndarja sipas moshës dhe gjinisë, koha deri në shfaqjen e ngjarjes, ngjarjet e raportuara njëkohësisht, barnat shoqëruese dhe historia përkatëse mjekësore. Gjithashtu, janë kryer shqyrtime të rasteve lidhur me ndërprerjen e trajtimit (de-challenge), rifillimin e trajtimit (re-challenge) dhe raste të tjera relevante

Koha relevante deri në shfaqjen e ngjarjes	Koha deri në shfaqjen e ngjarjes është shqyrtuar pas 7, 14 dhe 30 ditësh nga fillimi i trajtimit.
Historia mjekësore relevante	Historia mjekësore është shqyrtuar për të identifikuar faktorët e mundshëm ngatërrues, në rastet kur pacienti kishte predispozitë gjenetike ndaj alergjive, astmës ose çrregullimeve autoimune, apo histori personale të rinitit alergjik, astmës, dermatitit atopik ose alergjive ushqimore.
Barnat shoqëruese relevante	Barnat shoqëruese janë shqyrtuar për të identifikuar faktorët e mundshëm ngatërrues, në rastet kur pacienti ishte trajtuar me barna të tjera që mund të shkaktojnë reaksione të mbindjeshmërisë, si antibiotikët, barnat antiinflamatore josteroide (NSAID) dhe antikonvulsantët. Gjithashtu, janë shqyrtuar barnat e përdorura për trajtimin akut, si epinefrina, antihistaminikët dhe glukokortikoidet.

Parametrat për vlerësimin e burimeve të tjera të të dhënave

Parametri	**Detajet**
Informacioni i produktit (PI) i NN dhe jo-NN	Rishikimi i PI të SHBA-së dhe SmPC të BE-së. Etiketat NN dhe jo-NN për GLP-1 RA.

Rezultatet	**Analiza pas vendosjes në treg (Post-marketing Analysis)** • Në mënyrë kumulative, janë raportuar 416 raste të hipersensitivitetit (RR:0.10), 131 raste të hipersensitivitetit ndaj barnave (RR:0.03), 569 raste skuqjeje (RR:0.14) dhe 340 raste urtikarie (0.08) për Wegovy • Hipersensitiviteti dhe skuqja janë PT-të më të raportuara • Shumica e rasteve nuk janë serioze dhe RR e rasteve serioze është krahasueshme në gjithë PT-të • Afërsisht gjysma e rasteve të skuqjes dhe urtikaries janë konfirmuar mjekësisht • Nuk ka observuar ndonjë ndryshim në bazë të moshës, gjinisë dhe llojit të raportit mes PT-ve • Të dhënat për kohën e shfaqjes, ndalimin e trajtimit dhe rifillimin e tij kryesisht nuk ishin të disponueshme, duke kufizuar vlerësimin e plotë shkakësor. • Ngjarjet e raportuara së bashku përfshijnë nauze, të vjella, kruarje, lodhje, kapsllëk, diarre, që përputhet me profilin e pritur të sigurisë së Wegovy. • Medikamentet e përdorura njëkohësisht përfshijnë ndër të tjera estrogjenët, statinët, hormonat e tiroides, antihistaminiket. • Historia mjekësore relevante: mbipeshë, hipertension, diabet tipi 2, hipotiroidizëm, astmë. **Informacioni i produktit (Labels)** Hipersensitiviteti është përmendur në etiketat përkatëse të GLP-1, përveç në CCDS dhe PI të BE-së të Wegovy
Diskutimi	Semaglutidi, si terapitë e tjera bazuar në proteina, mund të shkaktojë reaksione alergjike, përfshirë hipersensibilitetin, angioedemën dhe reaksionet anafilaktike.

	Wegovy® tregon shkallën më të lartë të raportimit për ngjarje të lidhura me hipersensitivitetin krahasuar me Ozempic® dhe Rybelsus® në të dhënat pas-marketingut. Disproporcioni i vërejtur i hipersensitivitetit në QSD për Wegovy®, së bashku me shkallën më të lartë të raportimit të ngjarjeve të hipersensitivitetit për Wegovy® krahasuar me Rybelsus® dhe Ozempic® dhe plauzibiliteti biologjik, justifikon një përditësim të etiketës së Wegovy®.
Përfundim	Përfundimisht, Hipersensitiviteti është klasifikuar si një rrezik i paidentifikuar dhe jo i rëndësishëm për Wegovy® (të gjitha indikacionet, të gjitha format farmaceutike, rrugët e administrimit dhe fuqia) dhe "Hipersensitiviteti" do të përfshihet në tabelën e ADR-së së Wegovy® CCSI në kategorinë e frekuencës "Jo e zakonshme". Për pasojë, dokumentet e tjera të sigurisë do të përputhen me këtë.

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Wegovy®
Semaglutide
Hipersenzitivnost

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 6

1 Ulaz

Dana 13. jula 2026. godine, Novo Nordisk je potvrdio signal za 'Hipersenzitivnost' za Wegovy®. Signal je otvoren na osnovu pozitivnog pravila dešifriranja u PM podacima za Wegovy, uz podršku biološke verodostojnosti.

Novo Nordisk je izvršio potpunu procenu signala i preduzete su odgovarajuće akcije. Sve trenutno dostupne i relevantne informacije vezane za signal su uključene u ovo saopštenje.

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

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

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	3 septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 13. jul 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Wegovy®
Aktivne supstance	Semaglutide

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Semaglutid za kontrolu telesne težine i indikaciju MASH. Svi farmaceutski oblici, putevi primene i jačine.
Podaci o proizvodu/projektu	Prodajni proizvod: ☒ Da ☐ Ne Proizvod u kliničkom razvoju: ☐ Da ☒ Ne **Pogođene studije**: NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. Zemlje u kojima se nastavljaju obuhvaćene studije: Argentina, Australija, Austrija, Belgija, Brazil, Bugarska, Kanada, Kina, Hrvatska, Češka Republika, Danska, Francuska, Nemačka, Grčka, 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, Turska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Sjedinjene Američke Države.
Izvor/uzročnik signala	☒ Interni signal (identifikovan od strane kompanije Novo Nordisk) Izvor internog signala: Kvantitativna procena signala nakon stavljanja u promet (QSD) ☐ Eksterni signal (identifikovan od strane zdravstvenog autoriteta) Naziv zdravstvenog autoriteta: Nije primenljivo
Termin signala	Hipersenzitivnost
Datum identifikacije	10. april 2026.
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☐ Da, ako da, datum validacije signala: 13. jul 2026. ☒ Ne
Znak zatvoren	☒ Da Ako da, datum zatvaranja signala: 25-avgust-2026 ☒ Rizik ☐ Odbija se ☐ Ne
Preduzete mere u vezi sa signalom	Ažuriranje bezbednosnih informacija u označavanju: ☒ Da ☐ Ne Ažuriranje drugih bezbednosnih dokumenata: ☒ Da ☐ Ne

	Ako da, navedite naziv dokumenta: Brošura za istraživača i informacije za pacijente – obrasci informisanog pristanka.* **Planirani rokovi za ažuriranje gore navedenih dokumenata usklađeni su sa primenljivim internim procedurama.*
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: NN i ne-NN oznake GLP-1 RA
Izloženost pacijenata	Wegovy®: 3,888,371 PYE[1]
Rezime glavnih podataka i zaključaka	**Podaci nakon stavljanja u promet:** • Za PT termine preosetljivost, osip i urtikarija, najveća stopa prijavljivanja zabeležena je za Wegovy u podacima nakon stavljanja u promet. • Ukupno je za Wegovy prijavljeno 1,396 događaja (RR: 0.34) preosetljivosti, osipa i urtikarije, u poređenju sa 3,200 događaja (RR: 0.08) za Ozempic i 874 događaja (RR: 0.12) za Rybelsus. **Ostali izvori podataka:** Preosetljivost je već navedena u odgovarajućim oznakama GLP-1 lekova. **Zaključci:** Preosetljivost će biti uključena u tabelu neželjenih reakcija na lek (ADR) u okviru Wegovy® CCSI, u kategoriji učestalosti „Povremeno“. Shodno tome, ostali bezbednosni dokumenti biće usklađeni sa ovom izmenom.

[1] PYE = (prijavljene prodaje [G] × 1.000) / (određena dnevna doza × 365), gde 365 označava broj dana u godini. Određena dnevna doza od strane SZO za Ozempic®, Rybelsus® i Wegovy® je 0,11 mg, 10,5 mg i 0,34 mg, redom.

3 Procena i zaključak za signal

<table>
<tr><td>Odgovarajući kontekst za procenu</td><td>Preosetljivost nije značajan identifikovani rizik za Ozempic i Rybelsus i navedena je u tabeli neželjenih dejstava (ADR) na etiketi oba proizvoda.

Tokom otkrivanja kvantitativnog signala (QSD) primećena je disproporcija za PT-ove preosetljivosti (preosetljivost, reakcije na lekove, crvenilo i urtikarija) kod Wegovy sa pozitivnim dechallenge obrascem.

Biološka verovatnoća:
Kao i kod svih proteinskih lekova, tretman semaglutidom može izazvati alergijske reakcije, uključujući ozbiljne alergijske reakcije kao što su angioedem i anafilaktičke reakcije..</td></tr>
<tr><td>Datum preseka podataka (Data lock point)</td><td>28. februar 2026.</td></tr>
<tr><td>Verzija MedDRA</td><td>28.1</td></tr>
<tr><td>Kriterijumi pretrage – preferirani termini (PT) uključeni u analize</td><td>Hipersenzitivnost, hipersenzitivnost na lekove, crvenilo i urtikarija</td></tr>
<tr><td>Metode ocenjivanja</td><td>Parametri za procenu posle puštanja na tržište:

<table>
<tr><th>Parametri</th><th>Detalji</th></tr>
<tr><td>Kumulativni postmarketinški događaji (PM))</td><td>Analizirani su ozbiljnost događaja, vrsta prijavljivanja, medicinska potvrda, distribucija prema starosnoj dobi i polu, vreme do pojave događaja, istovremeno prijavljeni događaji, istovremeno primenjeni lekovi i relevantna medicinska anamneza. Takođe su sprovedene analize slučajeva u vezi sa prekidom terapije (de-challenge), ponovnim</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		uvođenjem terapije (re-challenge), kao i drugih relevantnih slučajeva.
	Relevantno vreme do pojave događaja	Vreme do pojave događaja analizirano je nakon 7, 14 i 30 dana od početka terapije.
	Relevantna medicinska istorija	Medicinska anamneza je analizirana radi identifikacije mogućih zbunjujućih faktora, u slučajevima kada je pacijent imao genetsku predispoziciju za alergije, astmu ili autoimunske poremećaje, ili ličnu istoriju alergijskog rinitisa, astme, atopijskog dermatitisa ili alergija na hranu.
	Relevantni istovremeno primenjivani lekovi	Istovremeno primenjivani lekovi analizirani su radi identifikacije mogućih zbunjujućih faktora, u slučajevima kada je pacijent bio lečen drugim lekovima koji mogu izazvati reakcije preosetljivosti, kao što su antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i antikonvulzivi.

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Takođe su analizirani lekovi koji se koriste za akutno lečenje, kao što su epinefrin, antihistaminici i glukokortikoidi.</td></tr>
</table>
Parametri za procenu drugih izvora podataka
<table>
<tr><th>Parametar</th><th>Detalji</th></tr>
<tr><td>Informacije o proizvodu (PI) za NN i ne-NN</td><td>Pregled američkih informacija o proizvodu (US PI) i EU Sažetka karakteristika leka (SmPC). Oznake NN i ne-NN za GLP-1 RA.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Rezultati</td><td>
Postmarketinška analiza (Analiza nakon stavljanja u promet)

Kumulativno je za Wegovy prijavljeno 416 slučajeva preosetljivosti (RR: 0.10), 131 slučaj preosetljivosti na lekove (RR: 0.03), 569 slučajeva osipa (RR: 0.14) i 340 slučajeva urtikarije (RR: 0.08).
Preosetljivost i osip predstavljaju najčešće prijavljivane PT termine.
Većina slučajeva nije ozbiljna, a RR ozbiljnih slučajeva je uporediv među svim PT terminima.
Približno polovina slučajeva osipa i urtikarije medicinski je potvrđena.
Nisu uočene razlike u pogledu starosne dobi, pola i vrste prijavljivanja između PT termina.
Podaci o vremenu do pojave događaja,

</td></tr>
</table>

	prekidu terapije i ponovnom uvođenju terapije uglavnom nisu bili dostupni, što ograničava potpunu procenu uzročne povezanosti. • Istovremeno prijavljeni događaji uključuju mučninu, povraćanje, svrab, umor, konstipaciju i dijareju, što je u skladu sa očekivanim bezbednosnim profilom leka Wegovy. • Istovremeno primenjivani lekovi uključuju, između ostalog, estrogene, statine, hormone štitaste žlezde i antihistaminike. • Relevantna medicinska anamneza: prekomerna telesna težina, hipertenzija, dijabetes melitus tipa 2, hipotireoza i astma. **Informacije o proizvodu (etikete)** Preosetljivost je pomenuta na odgovarajućim etiketama za GLP-1, osim u CCDS i PI EU za Wegovy
Diskusija	Semaglutid, kao i druge terapije zasnovane na proteinima, može izazvati alergijske reakcije, uključujući preosetljivost, angioedem i anafilaktičke reakcije. Wegovy® pokazuje najviši nivo prijava događaja povezanih sa preosetljivošću u poređenju sa Ozempic® i Rybelsus® u postmarketinškim podacima. Disproporcija u zapaženoj preosetljivosti za Wegovy®, zajedno sa višim nivoom prijavljivanja preosetljivih događaja za Wegovy® u poređenju sa Rybelsus® i Ozempic® i biološkom verovatnoćom, opravdava ažuriranje etikete za Wegovy®.

Zaključak	Konačno, preosetljivost je klasifikovana kao neidentifikovan i neznačajan rizik za Wegovy® (sve indikacije, svi farmaceutski oblici, svi putevi primene i sve jačine), a termin „Preosetljivost“ biće uključen u tabelu neželjenih reakcija na lek (ADR) u okviru Wegovy® CCSI, u kategoriji učestalosti „Povremeno“. Shodno tome, ostali bezbednosni dokumenti biće usklađeni sa ovom izmenom

Safety Signal Notification

Wegovy®, Rybelsus®

Angioedema

Semaglutide

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 13-JUL-2026 Novo Nordisk validated a signal of "Angioedema" for Wegovy® and Rybelsus®.

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	Mette Krøyer Hare Safety Surveillance Post-marketing Global Patient Safety

2 Signal Summary

Date of notification	02-Sep-2026
Follow up signal notification	☒ Yes, If yes provide date of previous signal notification: 13-JUL-2026 ☐ No
Trade name(s)	Wegovy®, Rybelsus®
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:** NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. **Countries where impacted trials are ongoing:** Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, China, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, 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, Turkey, United Kingdom, United States.
Source/trigger of signal	☒ Internal Signal (Identified by Novo Nordisk) Source of Internal Signal: Post-marketing Quantitative Signal Detection (QSD) evaluation ☐ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: N/A
Signal term	Angioedema
Date detected	07-May-2026
Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☒ Yes, if yes date of signal validation: 13-JUL-2026 ☐ No
Signal Closed	☒ Yes If yes, date of signal closure: 25-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: Investigator's Brochure, protocol, patient information – informed consent forms, Periodic safety update report (PSUR) and development safety update report (DSUR)*. **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 ☐ Clinical trials ☒ Post-marketing ☐ Health Authority databases ☒ Others, specify: NN and non-NN GLP-1 RA labels
Patient exposure	Wegovy®: 3,888,371 PYE[1] Rybelsus®: 7,121,286 PYE
Summary of key data & conclusions	**Post-marketing:** Cumulatively 171 events of angioedema have been reported in 163 cases in all semaglutide products. **Other data sources:** Angioedema is not listed in Wegovy® and Rybelsus® CCDS. **Conclusions:** Angioedema will be included in the ADR table of the Wegovy® and Rybelsus® CCSIs in the frequency category "Rare". Accordingly, other safety documents will be aligned.

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	**Background** • A disproportionality was observed for the PT: Angioedema during quantitative signal detection (QSD) in Rybelsus® and Wegovy® data with a positive dechallenge and DME (designated medical event) rule. • Angioedema is already an important identified risk for Ozempic®, yet an important potential risk for Wegovy® and Rybelsus®. **Biological plausibility** As with all protein-based pharmaceuticals, treatment with semaglutide may evoke allergic reactions, including serious allergic reactions such as angioedema and anaphylactic reactions.
Data lock point	31-Mar-2026
MedDRA version	28.1
Search criteria – PTs included for analyses	Angioedema

[1] PYE = (reported sales [G] × 1.000) / (defined daily dose × 365). where 365 indicates days in a year. The WHO defined daily dose for Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy® is 0.11 mg, 10.5 mg and 0.34 mg, respectively.

Method(s) of evaluation

Parameters for the Post-marketing evaluation:

Parameter	Details
Cumulative PM events	Seriousness, report type, medical confirmation, age and gender distribution, time to onset, co-reported events, concomitant medications and relevant medical history were investigated. Case reviews of de-challenge, re-challenge and other relevant cases was performed.
Relevant time to onset	Time to onset was investigated within the first month from initiation of treatment.
Relevant medical history	Medical history was checked to identify potential confounding factors if the patient already had genetic predisposition to allergies, asthma, or autoimmune disorders or a personal history of allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, or food allergies.
Relevant concomitant medication	Concomitant medications were checked to identify potential confounding factors if the patient was treated with another medication that could trigger an allergic reaction such as antibiotics, NSAIDs, statins. In addition to that, acute management medications such as epinephrine, antihistamines, glucocorticoids were investigated.

Parameters for other data source evaluation

Parameter	Details
Non-NN labels, NN labels	Review of US PI and EU SmPC. NN and non-NN GLP-1 RA labels.

Results	**Post-marketing analysis** • Cumulatively, 98 events are reported for Ozempic®, 20 events for Rybelsus® and 57 events for Wegovy® • Reporting rates are very low and comparable between the 3 products (Ozempic®, Rybelsus® and Wegovy®) • The majority of events are serious, medically confirmed and spontaneously reported • Time-to-onset, de-challenge, and re-challenge data were largely unavailable limiting thorough causal assessment • Co-reported events include Pruritus, rash, urticaria, vomiting, anaphylactic reaction, dyspnoea, asthenia • Relevant medical history: T2D, Hypothyroidism, Asthma, drug hypersensitivity **Labels** • Angioedema is listed in relevant GLP-1 labels.
Discussion	The disproportionality in QSD driven by both DME and dechallenge business rule, in addition to the reported post-marketing events, which are serious and medically confirmed and have comparable rates with Ozempic as well as the biological plausibility the evidence is assessed as sufficient to reclassify the risk of Angioedema from potential to identified for both Rybelsus® and Wegovy®.
Conclusion	In conclusion, Angioedema has been classified as an important identified risk for Wegovy® (all indications, all pharmaceutical forms, routes of administration and strength) and Rybelsus® (all strengths) and "Angioedema" will be included in the ADR table of the Wegovy® and Rybelsus® CCSIs in the frequency category "Rare". Accordingly, other safety documents will be aligned.

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

Wegovy®, Rybelsus®
Angioedema
Semaglutide

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 **6**

1 Hyrje

Më 13-KOR-2026, Novo Nordisk konfirmoi një sinjal për "Angioedema" për Wegovy® dhe Rybelsus®.

Novo Nordisk ka kryer një vlerësim të plotë të sinjalit, dhe janë marrë veprime të përshtatshme. Të gjitha informacionet aktualisht të disponueshme dhe të rëndësishme rreth këtij sinjali 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 produktit ende konsiderohet i favorshëm.

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

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	2 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 13 korrik 2026. ☐ Jo
Emrat tregtarë	Wegovy®, Rybelsus®
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**: NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. **Vendet ku po vazhdojnë studimet e prekura**: Argjentina, Australia, Austria, Belgjika, Brazili, Bullgaria, Kanadaja, Kina, Kroacia, Republika Çeke, Danimarka, Franca, Gjermania, Greqia, 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, Turqia, Mbretëria e Bashkuar, Shtetet e Bashkuara.
Burimi/shkaktari i sinjalit	☒ Sinjal i Brendshëm (Identifikuar nga Novo Nordisk) Burimi i Sinjalit të Brendshëm: Vlerësimi i Sinjalit Kuantik Pas-marketingut (QSD) ☐ Sinjal i Jashtëm (i Identifikuar nga Autoriteti Shëndetësor) Emri i Autoritetit Shëndetësor: Nuk aplikon
Termi i sinjalit	Angioedema
Data e identifikimit	7 Maj 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☒ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: 13 Korrik 2026 ☐ Jo:
Sinjali i Mbyllur	☒ Po Nëse po, data e mbylljes së sinjalit: 25-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: Broshura e Hetuesit, protokolli, informacioni për pacientin – formularët e lejes së informuar, raporti periodik i përditësimit të sigurisë (PSUR) dhe raporti i përditësimit të sigurisë së zhvillimit (DSUR)*. **Kohrat e planifikuara për përditësimin e dokumenteve të mësipërm përputhen me procedurat e brendshme në fuqi.*
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 NN dhe jo-NN të GLP-1 RA
Ekspozimi i pacientëve	Wegovy®: 3,888,371 PYE[1] Rybelsus®: 7,121,286 PYE
Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	**Pas-marketingut:** Deri tani janë raportuar gjithsej 171 raste të angioedemës në 163 raste në të gjitha produktet e semaglutidit. **Burime të tjera të të dhënave:** Angioedema nuk figuron në CCDS e Wegovy® dhe Rybelsus®. **Përfundime:** Angioedema do të përfshihet në tabelën e ADR të CCSIs së Wegovy® dhe Rybelsus® në kategorinë e frekuencës "I rrallë". Në përputhje me këtë, dokumentet e tjera të sigurisë do të përputhen.

[1] PYE = (shitjet e raportuara [G] × 1,000) / (doza e përcaktuar ditore × 365), ku 365 tregon ditët në një vit. Doza e përcaktuar ditore nga OBSH për Ozempic®, Rybelsus® dhe Wegovy® është përkatësisht 0.11 mg, 10.5 mg dhe 0.34 mg.

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	**Sfondi** • Gjatë zbulimit sasior të sinjaleve (QSD), në të dhënat për Rybelsus® dhe Wegovy®, është vërejtur një raportim disproporcional për termin e preferuar (PT): Angioedemë, me rezultat pozitiv pas ndërprerjes së trajtimit (positive dechallenge) dhe në përputhje me rregullin e ngjarjeve mjekësore të përcaktuara (DME – Designated Medical Event). • Angioedema është tashmë një rrezik i rëndësishëm i identifikuar për Ozempic®, ndërsa për Wegovy® dhe Rybelsus® klasifikohet si një rrezik i rëndësishëm potencial. **Plausibiliteti biologjik** Ashtu si të gjitha barnat me bazë proteinike, trajtimi me semaglutid mund të shkaktojë reaksione alergjike, përfshirë reaksione alergjike serioze, si angioedema dhe reaksionet anafilaktike.
Data e mbylljes së të dhënave (Data lock point)	31 mars 2026
Versioni i MedDRA	28.1
Kriteret e kërkimit – termat e preferuar (PT) të përfshirë në analiza	Angioedema
Metoda(t) e vlerësimit	Parametrat për vlerësimin pas vendosjes në treg: **Parametrat** / **Detajet** **Ngjarjet kumulative pas autorizimit të marketingut (PM)** / U analizuan serioziteti, lloji i raportimit, konfirmimi mjekësor, shpërndarja sipas moshës dhe gjinisë, koha deri në shfaqjen e ngjarjes, ngjarjet e raportuara njëkohësisht, barnat e përdorura në mënyrë shoqëruese dhe historia përkatëse mjekësore. Gjithashtu, u krye shqyrtimi i rasteve lidhur me ndërprerjen e trajtimit (dechallenge), rifillimin e trajtimit (rechallenge) dhe rasteve të tjera relevante.

Koha relevante deri në shfaqjen e ngjarjes	Koha deri në shfaqjen e ngjarjes u analizua brenda muajit të parë nga fillimi i trajtimit.
Historia mjekësore relevante	Historia mjekësore u shqyrtua për të identifikuar faktorët e mundshëm ngatërrues, në rastet kur pacienti kishte predispozitë gjenetike ndaj alergjive, astmës ose çrregullimeve autoimune, apo histori personale të rinitit alergjik, astmës, dermatitit atopik ose alergjive ushqimore.
Barnat shoqëruese relevante	Barnat e përdorura njëkohësisht u shqyrtuan për të identifikuar faktorët e mundshëm ngatërrues, në rastet kur pacienti ishte trajtuar me barna të tjera që mund të shkaktojnë reaksione alergjike, si antibiotikët, barnat antiinflamatore josteroide (NSAIDs) dhe statinat. Përveç kësaj, u analizuan edhe barnat e përdorura për trajtimin akut, si epinefrina, antihistaminikët dhe glukokortikoidet.

Parametrat për vlerësimin e burimeve të tjera të të dhënave

Parametri	Detajet
Informacioni i produktit (PI) i NN dhe jo-NN	U shqyrtuan informacioni i produktit (PI) i SHBA-së dhe Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit (SmPC) e BE-së, si dhe informacionet e produktit për agonistët e receptorit GLP-1 (GLP-1 RA) të NN dhe jo-NN.

Rezultatet	**Analiza pas vendosjes në treg (Post-marketing Analysis)** • Në total, janë raportuar 98 ngjarje për Ozempic®, 20 ngjarje për Rybelsus® dhe 57 ngjarje për Wegovy®. • Shkalla e raportimit është shumë e ulët dhe e krahasueshme ndërmjet të tri produkteve (Ozempic®, Rybelsus® dhe Wegovy®). • Shumica e ngjarjeve janë serioze, të konfirmuara nga ana mjekësore dhe të raportuara spontanisht. • Të dhënat lidhur me kohën deri në shfaqjen e ngjarjes, ndërprerjen e trajtimit (dechallenge) dhe rifillimin e trajtimit (rechallenge) ishin kryesisht të padisponueshme, duke kufizuar vlerësimin e plotë të lidhshmërisë shkakësore. • Ngjarjet e raportuara njëkohësisht përfshijnë: pruritus (kruarje), ekzantemë (rash), urtikarie, të vjella, reaksion anafilaktik, dispne dhe asteni. • Historia relevante mjekësore përfshin: diabetin mellitus të tipit 2 (T2D), hipotiroidizmin, astmën dhe mbindjeshmërinë ndaj barnave. **Informacioni i produktit (Labels)** • Angioedema është e përfshirë në informacionin e produktit për agonistët relevantë të receptorit GLP-1 (GLP-1 RA).
Diskutimi	Disproporcioni në QSD i shkaktuar nga të dy rregullat e biznesit DME dhe dechallenge, përveç ngjarjeve të raportuara pas-marketingut, të cilat janë serioze dhe të konfirmuara mjekësisht dhe kanë norma të krahasueshme me Ozempic, si dhe besueshmëria biologjike, provat vlerësohen si të mjaftueshme për të rikalifikuar rrezikun e Anxioedemës nga potencial në të identifikuar për të dy Rybelsus® dhe Wegovy®.
Përfundimi	Në përfundim, Angioedema është klasifikuar si një rrezik i rëndësishëm i identifikuar për Wegovy® (të gjitha indikacionet, të gjitha format farmaceutike, mënyrat e administrimit dhe forcat) dhe Rybelsus® (të gjitha forcat) dhe "Angioedema" do të përfshihet në tabelën e ADR-së të CCSIs-ve të Wegovy® dhe Rybelsus® në kategorinë e frekuencës "E rrallë". Në përputhje me këtë, dokumentet e tjera të sigurisë do të harmonizohen.

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

Wegovy®, Rybelsus®
Angioedem
Semaglutide

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 6

1 Ulaz

Dana 13. jula 2026, Novo Nordisk je potvrdio signal za „Angioedem" za Wegovy® i Rybelsus®.

Novo Nordisk je izvršio potpuno vrednovanje signala i preduzete su odgovarajuće akcije. Sve trenutno dostupne i važne informacije o ovom signalu uključene su u ovo saopštenje.

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

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

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	2. septembar 2026
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako da, zabeležite datum prethodnog obaveštenja za signal: 13. jul 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	Wegovy®, Rybelsus®
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**: NN9536-7752, NN9931-4553, NN9536-8797, NN9931-8692, NN9932-8687, NN9536-8438. **Zemlje u kojima pogođene studije i dalje traju**: Argentina, Australija, Austrija, Belgija, Brazil, Bugarska, Kanada, Kina, Hrvatska, Češka, Danska, Francuska, Nemačka, Grčka, 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, Turska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Sjedinjene Američke Države.
Izvor/uzročnik signala	☒ Interni signal (Identifikovao Novo Nordisk) Izvor internog signala: Evaluacija kvantitativnog signala nakon puštanja na tržište (QSD) ☐ Eksterni signal (Identifikovan od strane zdravstvenog autoriteta) Ime zdravstvenog autoriteta: Ne primenjuje se
Termin signala	Angioedem
Datum identifikacije	7 Maj 2026
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☐ Da, ako da, datum validacije signala: 13. jul 2026. ☒ Ne
Znak zatvoren	☒ Da Ako da, datum zatvaranja signala: 25-avgust-2026 ☒ Rizik ☐ Odbija se ☐ Ne
Preduzete mere u vezi sa signalom	Ažuriranje informacija o bezbednosti na etiketama: ☒ Da ☐ Ne Ažuriranje ostale bezbednosne dokumentacije: ☒ Da ☐ Ne Ako da, navedite naziv dokumenta: Brošura istražitelja, protokol, informacije za pacijenta – obrasci za obaveštenu saglasnost,

	periodični izveštaj o bezbednosnom ažuriranju (PSUR) i izveštaj o razvoju bezbednosnog ažuriranja (DSUR)*. **Vremenski raspored za ažuriranje gore pomenutih dokumenata usklađen je sa važećim internim procedurama.*
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: NN i ne-NN oznake za GLP-1 RA
Izloženost pacijenata	Wegovy®: 3,888,371 PYE[1] Rybelsus®: 7,121,286 PYE
Rezime glavnih podataka i zaključaka	**Podaci nakon stavljanja u promet:** Do sada je ukupno prijavljen 171 slučaj angioedema u okviru 163 slučaja za sve proizvode koji sadrže semaglutid. **Ostali izvori podataka:** Angioedem nije naveden u CCDS dokumentima za Wegovy® i Rybelsus®. **Zaključci:** Angioedem će biti uključen u tabelu neželjenih reakcija na lek (ADR) u okviru CCSIs za Wegovy® i Rybelsus®, u kategoriji učestalosti „Retko“. U skladu sa tim, biće usklađeni i ostali bezbednosni dokumenti.

[1] PYE = (prijavljena prodaja [G] × 1.000) / (definisana dnevna doza × 365), gde 365 označava broj dana u godini. WHO definisana dnevna doza za Ozempic®, Rybelsus® i Wegovy® iznosi 0,11 mg, 10,5 mg i 0,34 mg, redom.

3 Procena i zaključak za signal

Odgovarajući kontekst za procenu	**Kontekst** • Tokom kvantitativnog otkrivanja signala (QSD), u podacima za Rybelsus® i Wegovy® primećen je disproporcionalni izveštaj za preferirani termin (PT): Angioedem, sa pozitivnim ishodom nakon prekida lečenja (positive dechallenge) i u skladu sa pravilom o odabranim medicinskim događajima (DME – Designated Medical Event). • Angioedem je već identifikovan kao važan rizik za Ozempic®, dok je za Wegovy® i Rybelsus® klasifikovan kao potencijalno važan rizik. **Biološka verovatnoća** Kao i svi lekovi zasnovani na proteinama, tretman semaglutidom može izazvati alergijske reakcije, uključujući ozbiljne alergijske reakcije, kao što su angioedem i anafilaktički odgovori.
Datum preseka podataka (Data lock point)	31. mart 2026.
Verzija MedDRA	28.1
Kriterijumi pretrage – preferirani termini (PT) uključeni u analize	Angioedem
Metode ocenjivanja	Parametri za procenu posle puštanja na tržište: Parametri: **Kumulativni događaji posle odobrenja marketinga (PM)** Detalji: Analizirani su ozbiljnost, tip prijave, medicinska potvrda, raspodela po godinama i polu, vreme do pojave događaja, istovremeno prijavljeni događaji, lekovi koji su korišćeni prateće i odgovarajuća medicinska istorija. Takođe je izvršen

		pregled slučajeva vezanih za prekid tretmana (dechallenge), ponovni početak tretmana (rechallenge) i druge relevantne slučajeve.
	Relevantno vreme do pojave događaja	Vreme do događaja analizirano je u prvom mesecu od početka tretmana.
	Relevantna medicinska istorija	Medicinska istorija je pregledana kako bi se identifikovali mogući faktori koji mogu da zbune, u slučajevima kada je pacijent imao genetsku predispoziciju za alergije, astmu ili autoimune poremećaje, ili ličnu istoriju alergijskog rinusa, astme, atopijskog dermatitisa ili alergija na hranu.
	Relevantni istovremeno primenjivani lekovi	Istovremeno primenjivani lekovi su pregledani kako bi se identifikovali potencijalni zbunjujući faktori, u slučajevima kada su pacijenti bili lečeni drugim lekovima koji mogu izazvati alergijske reakcije, kao što su antibiotici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i statini. Pored toga, analizirani su i lekovi koji se koriste za akutno lečenje, kao što su

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>epinefrin, antihistaminici i glukokortikoidi.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>Parametri za procenu drugih izvora podataka
<table>
<tr><th>Parametar</th><th>Detalji</th></tr>
<tr><td>Informacije o proizvodu (PI) za NN i ne-NN</td><td>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).</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Rezultati</td><td>Postmarketinška analiza (Analiza nakon stavljanja u promet)

Ukupno je prijavljeno 98 događaja za Ozempic®, 20 događaja za Rybelsus® i 57 događaja za Wegovy®.
Stopa prijavljivanja je veoma niska i uporediva između sva tri proizvoda (Ozempic®, Rybelsus® i Wegovy®).
Većina događaja je ozbiljna, medicinski potvrđena i spontano prijavljena.
Podaci o vremenu do pojave događaja, prekidu terapije (dechallenge) i ponovnom uvođenju terapije (rechallenge) uglavnom nisu bili dostupni, što ograničava potpunu procenu uzročno-posledične povezanosti.

</td></tr>
</table>

	• Istovremeno prijavljeni događaji uključuju: pruritus (svrab), egzantem (osip), urtikariju, povraćanje, anafilaktičku reakciju, dispneju i asteniju. • Relevantna medicinska istorija uključuje: dijabetes melitus tipa 2 (T2D), hipotireozu, astmu i preosetljivost na lekove. **Informacije o proizvodu (oznake)** Angioedem je uključen u informacije o proizvodu za relevantne agoniste GLP-1 receptora (GLP-1 RA).
Diskusija	Disproporcionalnost u QSD-u, utvrđena primenom oba DME poslovna pravila i pravila dechallenge, zajedno sa postmarketinškim prijavama događaja koji su ozbiljni i medicinski potvrđeni, sa stopama uporedivim sa onima za Ozempic®, kao i biološka verodostojnost, predstavljaju dovoljno dokaza za reklasifikaciju rizika od angioedema iz potencijalnog u identifikovani rizik za oba proizvoda, Rybelsus® i Wegovy®.
Zaključak	Zaključno, angioedem je klasifikovan kao važan identifikovani rizik za Wegovy® (sve indikacije, svi farmaceutski oblici, svi načini primene i sve jačine) i Rybelsus® (sve jačine). „Angioedem“ će biti uključen u tabelu neželjenih reakcija na lek (ADR) u okviru CCSIs za Wegovy® i Rybelsus®, u kategoriji učestalosti „Retko“. U skladu sa tim, biće usklađena i ostala bezbednosna dokumentacija.