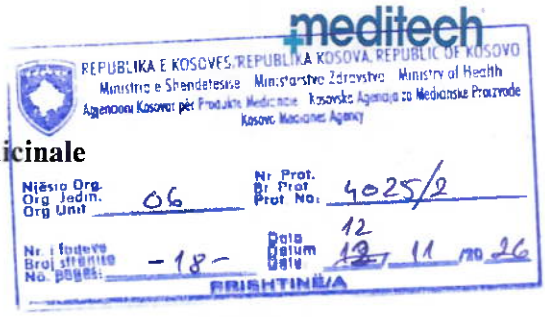
Për: **Agjencia e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale**
Lagjia e Spitalit,
1000 Prishtinë, Republika e Kosovës
CC: Departamenti i Farmakovigjilencës
Nga: Meditech



12.11.2026

Dorëzimi i dokumentacionit për Safety Signals – Protokolli nr. 4025

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 **4025**.

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

- Signal Management – Dyspnoea

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



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

NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Insulin aspart and Insulin degludec products
Dyspnoea

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 No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk.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 4

1 Introduction

On 04 Sep 2026, Novo Nordisk non-validated a signal of Dyspnoea for insulin aspart and insulin degludec products.

This signal was triggered by the receipt of notification from Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA) on 09 Jun 2026.

All currently available relevant information regarding the non-validated signal is included in this notification.

Novo Nordisk is committed to patient safety and continuously monitor the safety profile of insulin aspart and insulin degludec products. The benefit risk profile of the product is still considered favourable.

Head of Safety Surveillance	Jacob Hyllested-Winge, MD Corporate Vice President, Safety Surveillance 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 Jun 2026 ☐ No
Trade name(s)	NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Active substance(s)	Insulin aspart and Insulin degludec products
Pharmaceutical form(s)/Route(s) of administration /Strength(s)	Insulin aspart and Insulin degludec for diabetes mellitus 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 ☒ External Signal (Identified by Health Authority) Name of Health Authority: Saudi Food and Drug Authority (SFDA)
Signal term	Dyspnoea

Date detected	09 Jun 2026
Emerging safety issue	☐ Yes ☒ No
Signal Validated	☐ Yes, if yes date of signal validation ☒ No: the signal was non-validated on 04 Sep 2026
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
Data sources included for signal evaluation	☐ Literature ☐ Clinical trials ☒ Post-marketing ☐ Health Authority databases ☐ Others, specify: The signal was evaluated based on review of available post-marketing data for insulin aspart and insulin degludec products; no additional data sources or detailed analyses were included.
Patient exposure	Insulin aspart (NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®): 32, 824, 415 PYE Insulin degludec (Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®): 182, 358, 603 PYE **Abb:** PYE = (reported sales [G] × 1,000) / (defined daily dose × 365)
Summary of key data & conclusions	Based on the evaluation of the current cumulative safety data from the post-marketing experience with insulin aspart and insulin degludec, it is concluded that the totality of the available data for Dyspnoea does not support a causal relationship between the use of insulin aspart and insulin degludec, hence the signal dyspnoea has been non-validated.
Plans for further evaluation	N/A

3 Signal evaluation and conclusion

Background relevant to the evaluation	On 09 Jun 2026, Novo Nordisk received a request from the Saudi Arabia Food and Drug Administration (SFDA) which has formally requested Novo Nordisk to assess Dyspnoea in relation to Insulin Aspart and Insulin Degludec.
Data lock point	30 Apr 2026
MedDRA version	29.0

<table>
<tr><td>Search criteria – PTs included for analyses</td><td>PT: Dyspnoea</td></tr>
<tr><td>Method(s) of evaluation</td><td>The signal was evaluated based on review of available post-marketing data for insulin aspart and insulin degludec products; no additional data sources or detailed analyses were included.</td></tr>
<tr><td>Results</td><td>Post-marketing analysis
<table>
<tr><th>Active Ingredient</th><th>Adverse Event</th><th>Novo Nordisk response</th></tr>
<tr><td>INSULIN ASPART</td><td>Dyspnoea</td><td>The reporting rate was very low (<0.01 per 1,000 PYE) in the context of the cumulative post-marketing exposure for insulin aspart. The majority of cases were non-serious and originated from spontaneous sources. Further, Dyspnoea is not considered plausibly related to the pharmacological mechanism of insulin and is more likely explained by underlying medical conditions and other patient-related factors. No new safety concern has been identified to date.</td></tr>
<tr><td>INSULIN DEGLUDEC</td><td>Dyspnoea</td><td>The reporting rate was very low (<0.01 per 1,000 PYE) in the context of the cumulative post-marketing exposure for insulin degludec. The majority of cases were non-serious and originated from spontaneous sources. Dyspnoea is not considered plausibly related to the pharmacological mechanism of insulin and is more likely explained by underlying medical conditions and other patient-related factors. No new safety concern has been identified to date.</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Discussion</td><td>Dyspnoea was identified from local case reports for both insulin aspart and insulin degludec.
The reported rate was very low (<0.01 per 1,000 patient-years of exposure) for both products. Majority of reported cases were non-serious and originated from spontaneous sources.
No plausible pharmacological mechanism or new evidence supports a causal association. Therefore, no new safety concern has been identified, and no changes to the product safety profile are considered warranted at this time for insulin aspart and insulin degludec products.</td></tr>
<tr><td>Conclusion</td><td>Based on the assessments presented above and the totality of the available data for Dyspnoea, Novo Nordisk considers that the available evidence does not support a causal relationship between the use of insulin aspart and/or insulin degludec and Dyspnoea, hence the signal has been non-validated.</td></tr>
</table>

NJOFTIM PËR SINJALIN E SIGURISË

NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Produkte që përmbajnë insulinë aspart dhe insulinë degludec

DISPNE

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 04 Sht 2026, Novo Nordisk nuk e ka verifikuar një sinjal për Dispne për produktet insulinë aspart dhe insulinë degludec.

Ky sinjal u aktivizua pas marrjes së një njoftimi nga Administrata e Ushqimit dhe Barnave e Arabisë Saudite (SFDA) më 09 Qershor 2026.

Të gjitha informacionet aktualisht të disponueshme që lidhen me këtë sinjal të pa verifikuar janë përfshirë në këtë njoftim.

Novo Nordisk është e përkushtuar ndaj sigurisë së pacientëve dhe monitoron vazhdimisht profilin e sigurisë së produkteve insulinë aspart dhe insulinë degludec. Profilin e përfitimeve dhe rreziqeve të produktit ende konsiderohet të jetë i favorshëm.

Kreu i Mbikëqyrjes së Sigurisë	Jacob Hyllested-Winge, MD Nënkryetar i kompanisë, Mbikëqyrja e Sigurisë Siguria Globale e Pacientit

2 Përmbledhje e sinjalit

Data e njoftimit	07 Shtator 2026
Njoftim përcjellës për sinjalin	☒ Po, Nëse po, shënoni datën e njoftimit të mëparshëm për sinjalin: 11 qershor 2026. ☐ Jo
Emrat tregtarë	NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Substancat aktive	Produkte që përmbajnë insulinë aspart dhe insulinë degludec

Forma(t) farmaceutike / Rruga(t) e administrimit / Përqendrimi(et)	Insulinë aspart dhe insulinë degludec për indikacionin e diabetit mellitus. Të gjitha format farmaceutike, rrugët e administrimit dhe përqendrimet.
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	Dispne
Data e identifikimit	09 qershor 2026
Çështje e re e sigurisë	☐ Po ☒ Jo
Sinjali i validuar	☐ Po, nëse po, data e validimit të sinjalit: ☒ Jo: sinjali u klasifikua si i pavlefshëm më 04 shtator 2026.
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
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: Sinjali u vlerësua bazuar në shqyrtimin e të dhënave të disponueshme pas hedhjes në treg për produktet që përmbajnë insulinë aspart dhe insulinë degludec; nuk u përfshinë burime të tjera të të dhënave ose analiza të detajuara.
Ekspozimi i pacientëve	Insulinë aspart (NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®): 32 824 415 PYE Insulinë degludec (Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®): 182 358 603 PYE Shkurtesa: PYE = (shitjet e raportuara [G] × 1 000) / (doza ditore e përcaktuar × 365)

Përmbledhje e të dhënave kryesore dhe përfundimet	Bazuar në vlerësimin e të dhënave aktuale kumulative të sigurisë nga përvoja pas hedhjes në treg me insulinë aspart dhe insulinë degludec, është përfunduar se tërësia e të dhënave të disponueshme për dispnenë nuk mbështet një lidhje shkakësore ndërmjet përdorimit të insulinës aspart dhe insulinës degludec. Për këtë arsye, sinjali për dispne është klasifikuar si i pavlefshëm.
Planet për vlerësim të mëtejshëm	Nuk aplikohet

3 Vlerësimi dhe përfundimi për sinjalin

Sfondi përkatës për vlerësimin	Më 09 qershor 2026, Novo Nordisk pranoi një kërkesë nga Agjencia Saudite e Ushqimit dhe Barnave (SFDA), e cila i kërkoi zyrtarisht Novo Nordisk të vlerësonte dispnenë në lidhje me insulinën aspart dhe insulinën degludec.
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	PT: Dispne
Metoda(t) e vlerësimit	Sinjali u vlerësua bazuar në shqyrtimin e të dhënave të disponueshme pas hedhjes në treg për produktet që përmbajnë insulinë aspart dhe insulinë degludec; nuk u përfshinë burime të tjera të të dhënave ose analiza të detajuara.
Rezultatet	Analiza e të dhënave pas hedhjes në treg

Përbërësi aktiv	Ngjarja e padëshiruar	Përgjigjja e Novo Nordisk
INSULINË ASPART	Dispne	Shkalla e raportimit ishte shumë e ulët (<0.01 për 1,000 PYE) në kontekstin e ekspozimit kumulativ pas-marketing për insulinën aspart. Shumica e rasteve nuk ishin serioze dhe vinin nga burime spontane. Për më tepër, dispnea nuk konsiderohet e lidhur në mënyrë të besueshme me mekanizmin farmacologjik të insulinës dhe është më e mundshme të shpjegohet nga gjendjet mjekësore ekzistuese dhe faktorë të tjerë të lidhur me pacientin. Deri më tani nuk është identifikuar ndonjë shqetësim i ri për sigurinë.
INSULINË DEGLUDEC	Dispne	Norma e raportimit ishte shumë e ulët (<0.01 për 1,000 PYE) në kontekstin e ekspozimit të grumbulluar pas-marketing për insulinën degludec.

		Shumica e rasteve nuk ishin serioze dhe lidhet në mënyrë të besueshme me mekanizmin farmakologjik të insulinës dhe më shumë shpjegohet nga gjendjet mjekësore themelore dhe faktorët tjerë të lidhur me pacientin. Nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë deri më tani.
Diskutimi	Dispneja u identifikua nga raportimet lokale të rasteve si për insulinën aspart, ashtu edhe për insulinën degludec. Shkalla e raportimit ishte shumë e ulët (<0,01 për 1 000 vite-pacient ekspozimi) për të dy produktet. Shumica e rasteve të raportuara nuk ishin serioze dhe kishin origjinë nga raportimet spontane. Nuk ekziston ndonjë mekanizëm farmakologjik i besueshëm ose dëshmi e re që mbështet një lidhje shkakësore. Prandaj, nuk është identifikuar asnjë shqetësim i ri për sigurinë dhe, në këtë moment, nuk konsiderohet i nevojshëm asnjë ndryshim në profilin e sigurisë së produkteve që përmbajnë insulinë aspart dhe insulinë degludec.	
Përfundimi	Bazuar në vlerësimet e paraqitura më sipër dhe në tërësinë e të dhënave të disponueshme për dispnenë, Novo Nordisk konsideron se dëshmitë e disponueshme nuk mbështesin një lidhje shkakësore ndërmjet përdorimit të insulinës aspart dhe/ose insulinës degludec dhe dispnesë. Për këtë arsye, sinjali është klasifikuar si i pavlefshëm.	

OBAVEŠTENJE O BEZBEDNOSNOM SIGNALU

NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Proizvodi koji sadrže insulin aspart i insulin degludek

DISPNEJA

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 04. septembra 2026, Novo Nordisk nije potvrdio signal za dispneju za proizvode insulina aspart i insulin degludec.

Ovaj signal je pokrenut nakon prijema obaveštenja od Uprave za hranu i lekove Saudijske Arabije (SFDA) 09. juna 2026.

Sve trenutno dostupne informacije koje se odnose na ovaj neprovereni signal uključene su u ovo obaveštenje.

Novo Nordisk je posvećen bezbednosti pacijenata i stalno prati bezbednosni profil proizvoda insulina aspart i insulin degludec. Profil koristi i rizika proizvoda se i dalje smatra povoljnim.

Šef nadzora sigurnosti	Jacob Hyllested-Winge, MD Zamenik predsednika kompanije, Nadzor bezbednosti Globalna bezbednost pacijenata

2 Sažetak signala

Datum obaveštenja	07. septembar 2026.
Naknadno obaveštenje o bezbednosnom signalu	☒ Da, Ako je odgovor da, navedite datum prethodnog obaveštenja o signalu: 11. jun 2026. ☐ Ne
Trgovački nazivi	NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®
Aktivne supstance	Proizvodi koji sadrže insulin aspart i insulin degludek

Farmaceutski oblik(ci) / Put(evi) primene / Jačina(e)	Insulin aspart i insulin degludek za indikaciju dijabetes melitusa. Svi farmaceutski oblici, putevi primene i jačine.
Podaci o proizvodu/projektu	Podaci o proizvodu/projektu Lek u prometu: ☒ Da ☐ Ne Klinički razvoj proizvoda: ☐ Da ☒ Ne Pogođene studije: Nije primenljivo Zemlje u kojima se sprovode pogođene studije: Nije primenljivo
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	Dispneja
Datum identifikacije	09 jun 2026
Novo bezbednosno pitanje	☐ Da ☒ Ne
Validiran signal	☐ Da, ako jeste, datum validacije signala: ☒ Ne: signal je klasifikovan kao nevažeći 04. septembra 2026.
Preduzete mere u vezi sa signalom	Ažuriranje bezbednosnih informacija u označavanju: ☐ Da ☒ Ne Ažuriranje ostalih bezbednosnih dokumenata: ☐ Da ☒ Ne 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
Izvori podataka uključeni u procenu signala	☐ Literatura ☐ Kliničke studije ☒ Podaci nakon stavljanja u promet ☐ Baze podataka zdravstvenih autoriteta ☐ Ostalo, navesti: Signal je procenjen na osnovu pregleda dostupnih podataka nakon stavljanja u promet za proizvode koji sadrže insulin aspart i insulin degludek; drugi izvori podataka niti detaljne analize nisu bili uključeni
Izloženost pacijenata	Insulin aspart (NovoRapid®, NovoMix®, Fiasp®): 32 824 415 PYE Insulin degludek (Tresiba®, Ryzodeg®, Xultophy®): 182 358 603 PYE Skraćenica: PYE = (prijavljena prodaja [G] × 1 000) / (definisana dnevna doza × 365)

Sažetak ključnih podataka i zaključci	Na osnovu procene aktuelnih kumulativnih bezbednosnih podataka iz iskustva nakon stavljanja u promet insulina aspart i insulina degludek, zaključeno je da ukupnost dostupnih podataka o dispneji ne podržava postojanje uzročno-posledične povezanosti između primene insulina aspart i insulina degludek. Iz tog razloga, signal za dispneju klasifikovan je kao nevažeći.
Planovi za dalju procenu	Nije primenljivo

3 Procena i zaključak za signal

Relevantna pozadina za procenu	Dana 09. juna 2026. godine, kompanija Novo Nordisk primila je zahtev od Saudijske agencije za hranu i lekove (SFDA), kojom je Novo Nordisk zvanično zatraženo da proceni dispneju u vezi sa insulinom aspart i insulinom degludek.
Datum preseka podataka (Data Lock Point)	30 april 2026
Verzija MedDRA	29.0
Kriterijumi pretrage – preferirani termini (PT) uključeni u analize	PT: Dispneja
Metoda(e) procene	Signal je procenjen na osnovu pregleda dostupnih podataka nakon stavljanja u promet za proizvode koji sadrže insulin aspart i insulin degludek; drugi izvori podataka niti detaljne analize nisu bili uključeni.
Rezultati	Analiza podataka nakon stavljanja u promet

Aktivna supstanca	**Neželjeni događaj**	**Odgovor kompanije Novo Nordisk**
INSULIN ASPART	Dispneja	Stopa prijavljivanja je bila veoma niska (<0,01 na 1.000 PYE) u kontekstu kumulativne izloženosti nakon stavljanja insulina aspart na tržište. Većina slučajeva nije bila ozbiljna i dolazila je iz spontanih izvora. Osim toga, dispneja se ne smatra pouzdano povezanim sa farmakološkim mehanizmom insulina i verovatnije je da se može objasniti postojećim zdravstvenim stanjima i drugim faktorima vezanim za pacijenta. Do sada nije identifikovana nijedna nova zabrinutost u vezi bezbednosti.
INSULIN DEGLUDEC	Dispneja	Stopa izveštavanja je bila veoma niska (<0,01 na 1.000 PYE) u kontekstu kumulativne post-marketing izloženosti insulin degludecu.

		Većina slučajeva nije bila ozbiljna i može se pouzdano povezati sa farmakološkim mehanizmom insulina, a više se objašnjava osnovnim medicinskim stanjima i drugim faktorima povezanim sa pacijentom. Do sada nije identifikovan nijedan novi bezbednosni problem.
Diskusija	Dispneja je identifikovana iz lokalnih izveštaja slučajeva kako za insulin aspart, tako i za insulin degludec. Stopa izveštavanja je bila veoma niska (<0,01 na 1.000 godina-izloženosti pacijenata) za oba proizvoda. Većina prijavljenih slučajeva nije bila ozbiljna i poticala je iz spontanih prijava. Ne postoji pouzdan farmakološki mehanizam niti novi dokazi koji bi podržali uzročno-posledičnu vezu. Dakle, nije identifikovana nijedna nova bezbednosna briga i trenutno se ne smatra potrebnim bilo kakvo menjanje bezbednosnog profila proizvoda koji sadrže insulin aspart i insulin degludec.	
Zaključak	Na osnovu procena predstavljenih gore i ukupnosti dostupnih podataka o dispneji, Novo Nordisk smatra da dostupni dokazi ne podržavaju uzročnu vezu između korišćenja insulina aspart i/ili insulina degludec i dispneje. Zbog toga je signal klasifikovan kao nevažeći.	