

**S.A. Eli Lilly Benelux N.V.**

Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat  
B-1000 Bruxelles/Brussel  
Belgique  
Phone +32 (0)2 548 84 84  
Fax +32 (0)2 548 84 85  
[www.lilly.be](http://www.lilly.be)

Bruxelles, le 29 octobre 2019

Objet : Nouvelles données importantes concernant **Trulicity®** (dulaglutide) pour vos patients souffrant de diabète de type 2 sur base **des résultats cardiovasculaires de l'étude REWIND**.

Cher/Chère Professeur(e),  
Cher/Chère Docteur(e),

Eli Lilly souhaite vous informer des résultats de l'étude REWIND qui vous propose davantage d'informations sur la **prévention primaire et secondaire des complications cardiovasculaires** chez vos patients souffrant de diabète de type 2 (DT2).

L'étude REWIND a été conçue comme une étude de supériorité **pour comparer l'effet cardiovasculaire de Trulicity 1,5 mg avec le placebo**, les deux en complément d'un traitement standard auprès de 9 901 patients souffrant de DT2<sup>1</sup>. Le critère d'évaluation primaire était la première occurrence d'un événement cardiovasculaire majeur (MACE-3) : infarctus du myocarde non mortel ou AVC non mortel ou décès d'origine cardiovasculaire).

La **population de l'étude**, composée de patients souffrant de DT2 âgées de 50 ans et plus, incluait des patients présentant aussi bien un événement cardiovasculaire établi (31,5 %) que des patients présentant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (68,5 %). Le taux d'HbA1c initial médian de cette population était de 7,2 %, et la période de suivi d'une durée médiane de 5,4 ans.

**Concernant les résultats cardiovasculaires les plus importants**, Trulicity a montré, comparativement au placebo :

- Une supériorité dans la réduction totale des risques de MACE-3 (12 % (HR 0,88, 95 % CI : 0,79 - 0,99))
- Un résultat consistant dans la prévention des événements cardiovasculaires primaires et secondaires dans cette population de patients
- Un résultat consistant, indépendamment du taux d'HbA1c initial, de l'IMC initial, de la durée du diabète et du sexe

REWIND est, jusqu'à présent, l'étude de l'évolution des événements cardiovasculaires la plus longue dans la classe des GLP1-RA. L'inclusion d'un grand pourcentage de patients sans maladie cardiovasculaire confirmée (68,5 %), un taux d'HbA1c bien contrôlé à l'inclusion (7,2 %) et un rapport équilibré entre les femmes (46,3 %) et les hommes (53,7 %), suggèrent que les constatations sont très représentatives pour la population de patients générale présentant un DT2<sup>2</sup>.



Après l'évaluation de ces données de l'étude REWIND par l'Agence européenne des médicaments (EMA), la notice de Trulicity® a conformément été étendue (voir 5.1 dans le RCP).

Trulicity® (dulaglutide) est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète et en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.

Pour en savoir plus, vous pouvez consulter la notice scientifique en annexe, ou votre représentant médical, ou encore demander conseil auprès de notre service d'information médicale via [be.medinfo@lilly.com](mailto:be.medinfo@lilly.com) ou appeler le 02/548 84 94.

Dans l'espoir de vous avoir suffisamment informé.

Bien cordialement,

Farida Lamkanfi, M.D  
Medical Advisor Diabetes

Jan-Pieter Claeys  
Sales/Marketing Lead  
Diabetes & Oncology Belux

1. Gerstein HC et al , Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.
2. Boye Kristina S. et al, Diabetes Obes Metab. 2019 Jun;21(6):1299-1304

Annexes :

RCP de Trulicity® (version approuvée la plus récente)

**RCP ABRÉGÉ 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 0,75 mg de dulaglutide\* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 1,5 mg de dulaglutide\* dans 0,5 mL de solution. \*Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Diabète de type 2 Trulicity est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications. en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), la dose de metformine et/ou de l'iSGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée. Patients âgés Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). Insuffisants rénaux Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Insuffisants hépatiques Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le dulaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Le dulaglutide ne peut pas se substituer à l'insuline. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez des patients insulino-dépendants après une interruption rapide de la prise d'insuline ou une réduction rapide de la dose d'insuline (voir rubrique 4.2). Déshydratation Des cas de déshydratation, entraînant parfois une insuffisance rénale aiguë ou une aggravation de l'insuffisance rénale, ont été rapportés chez des patients traités par dulaglutide, particulièrement lors de l'initiation du traitement. Parmi les cas d'effets indésirables rénaux rapportés, beaucoup sont survenus chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements, des diarrhées, ou une déshydratation. Les patients traités par dulaglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation, en particulier lié aux effets indésirables gastro-intestinaux, et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique. Le dulaglutide n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère, et n'est donc pas recommandé chez ces patients. Pancréatite aiguë L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatite aiguë. Dans les essais cliniques, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés sous dulaglutide (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par dulaglutide doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par dulaglutide ne doit pas être réinitié. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë (voir rubrique 4.8). Hypoglycémie Les patients traités par dulaglutide en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être limité en réduisant la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline (voir rubriques 4.2 et 4.8). Teneur en sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 1,5 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du dulaglutide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation du dulaglutide n'est pas recommandée pendant la grossesse. Allaitement On ignore si le dulaglutide est excrété dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour le nouveau-né/nourrisson. Le dulaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité L'effet du dulaglutide sur la fertilité chez l'homme est inconnu. Chez le rat, aucun effet direct sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après un traitement par dulaglutide (voir rubrique 5.3). **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans les études de phases II et III terminées de l'enregistrement initial, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiant. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de l'évaluation pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études d'enregistrement de phases II et de phase III. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique <sup>#</sup>	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glimépiride, de la metformine <sup>†</sup> ou de la	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)	Déshydratation		

	metformine plus glimépiride)				
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement <sup>†</sup> , douleur abdominale <sup>†</sup>	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë	Occlusion intestinale non mécanique
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire, cholécystite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Angio-œdème <sup>#</sup>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection		
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1 <sup>er</sup> degré			

<sup>#</sup> Rapportés après commercialisation. \* Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie  $\leq 3,9$  mmol/L <sup>†</sup> Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables *Hypoglycémie* Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. *Effets indésirables gastro-intestinaux* Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. *Pancréatite aiguë* L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide *versus* 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. *Enzymes pancréatiques* Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. *Augmentation de la fréquence cardiaque* De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante  $\geq 15$  bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. *Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR* De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. *Immunogénicité* Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide. *Hypersensibilité* Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. *Réactions au site d'injection* Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. *Arrêt du traitement suite à un effet indésirable* Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide *versus* 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1% (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles, Madou ([www.afmmps.be](http://www.afmmps.be) ou [adversedrugreactions@fagg-afmmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmmps.be)). Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUUVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85/87, fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L- 2120 Luxembourg, tél. : (+352) 2478 5592, fax : (+352) 2479 5615, e-mail [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le

formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.3 Données de sécurité préclinique** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 6 mois réalisée chez des souris transgéniques, aucune réponse tumorigène n'a été observée. Lors d'une étude de carcinogénicité à 2 ans menée chez des rats soumis à une exposition clinique  $\geq 7$  fois l'exposition clinique humaine avec le dulaglutide 1,5 mg par semaine, le dulaglutide a entraîné des augmentations statistiquement significatives, doses dépendantes, de l'incidence de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes combinés). La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue. Lors d'études sur la fertilité, une diminution du nombre de corps jaunes et un allongement du cycle œstral ont été observés, à des doses associées à une diminution de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel chez les animaux femelles ; en revanche, aucun effet sur l'indice de fertilité et la conception ou le développement embryonnaire n'a été observé. Dans les études de toxicologie de la reproduction, des effets sur le squelette ainsi qu'une baisse du poids fœtal ont été observés chez le rat et le lapin à des expositions au dulaglutide de 11 à 44 fois supérieures aux doses cliniques proposées ; en revanche, aucune malformation fœtale n'a été observée. Le traitement des rats femelles pendant toute la gestation et la lactation a entraîné des déficits de mémoire chez la progéniture femelle, à des expositions 16 fois supérieures à la dose clinique proposée. La posologie du dulaglutide chez des jeunes rats mâles et femelles n'a pas entraîné de déficits de mémoire à 91 fois l'exposition humaine. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 Date du dernier renouvellement : 23 août 2019 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 21 octobre 2019 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>