

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32461 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/343; A61P 9/06**

(43) Date de publication :  
**03.07.2011**

---

(21) N° Dépôt :  
**33500**

(22) Date de Dépôt :  
**07.01.2011**

(30) Données de Priorité :  
**10.06.2008 EP 08290532.4 ; 10.06.2008 US 61/060,260**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/IB2009/006089 08.06.2009**

(71) Demandeur(s) :  
**SANOFI - AVENTIS, 174 AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**GAUDIN, Christophe ; HAMDANI, Nacéra ; RADZIK, Davide ; VAN EICKELS, Martin**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **DRONEDARONE POUR LA PREVENTION DE CARDIOVERSION**

(57) Abrégé : L'invention porte sur l'utilisation de la dronédarone pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé pour la prévention d'une cardioversion.

WO 2009/150534

- 17 -

PCT/IB2009/006089

## RESUME

L'invention porte sur l'utilisation de la dronédarone  
5 pour la préparation d'un médicament destiné à être  
utilisé pour la prévention d'une cardioversion.



## DRONÉDARONE POUR LA PRÉVENTION DE CARDIOVERSION

01 JUIL 2011

La présente invention concerne l'utilisation de la dronédarone pour la préparation d'un médicament pour utilisation dans la prévention de la cardioversion en particulier la cardioversion électrique.

Le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofurane ou la dronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans le brevet européen EP 0 471 609 B1.

La dronédarone est un inhibiteur multicanaux qui affecte les canaux calciques, potassiques et sodiques et possède des propriétés anti-adrénergiques.

La dronédarone est un agent antiarythmique pour le traitement de patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire (AF) ou flutter auriculaire (AFL).

L'électrothérapie a été utilisée pour traiter différentes affections depuis le 18<sup>ème</sup> siècle et a conduit au développement de la cardioversion électrique à courant continu transthoracique. Il s'agit aujourd'hui du traitement de choix pour de nombreuses arythmies cardiaques.

La cardioversion électrique transthoracique est devenue le procédé de référence pour terminer un AF depuis que Lown l'a décrite pour la première fois en 1962 (Lown B, Amarasingham R, Neuman J, et al: New method for treating cardiac arrhythmias ; Use of synchronized capacitor discharge. JAMA 182: 548- 555, 1962). Depuis, cette technique a été largement utilisée et s'est également avérée être efficace. Les recherches menées au cours de la dernière décennie ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes de la défibrillation, le développement de nouvelles technologies et formes d'ondes énergétiques, et de nouvelles stratégies d'optimisation pour améliorer les

taux d'efficacité, la sécurité des patients, et le succès dans des cas réfractaires.

La cardioversion transthoracique électrique termine  
5 l'arythmie par application d'un choc synchronisé  
appliqué sur la poitrine du patient via deux palettes,  
elle dépolarise le tissu concerné dans un circuit de  
réentrée responsable de l'arythmie. La dépolarisation  
de tout le tissu excitable concerné du circuit rend le  
10 tissu réfractaire, celui-ci n'étant plus capable de  
propager ou soutenir la réentrée.

Selon « l'hypothèse de masse critique », des niveaux  
élevés d'énergie de défibrillation peuvent éliminer  
l'activité de fibrillation. Cette théorie met en  
15 hypothèse qu'une fibrillation auriculaire ou  
ventriculaire est soutenue par une certaine quantité de  
myocarde et terminée lorsque le myocarde entier est  
uniformément dépolarisé (Zipes DP, Fischer J, King RM:  
Termination of ventricular fibrillation in dogs by  
20 depolarizing a critical amount of myocardium. Am J  
Cardiol 36:37-44, 1975).

Le succès de la cardioversion électrique pour le  
traitement de la fibrillation auriculaire peut être  
25 aussi élevé que 87 %, suivant l'état du patient, en  
particulier la durée de l'épisode de fibrillation  
auriculaire ainsi que des modalités d'intervention. La  
position des palettes utilisées pour appliquer le choc  
est particulièrement importante, la position antéro-  
30 latérale avec une palette au-dessus de l'apex cardiaque  
et une palette infra-claviculaire droite est la plus  
efficace (Botto GL, Politi A, Bonini W, et al: External  
cardioversion of atrial fibrillation: Role of paddle  
position on technical efficacy and energy requirements.  
35 Heart 82:726-730, 1999).

Bien qu'elle soit efficace, la procédure de  
cardioversion électrique peut parfois conduire à des  
complications graves, en particulier des événements

thrombo-emboliques tels qu'un accident vasculaire cérébral et des arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

5 Des complications thrombo-emboliques ont été rapportées chez 1 à 7 % des patients, en particulier en l'absence d'anticoagulation adéquate (Bjerkelund CJ, Orning OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial  
10 fibrillation. Am J Cardiol 23:208-216, 1969), (Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 19:851-855, 1992).

15

Différentes arythmies peuvent survenir après une cardioversion de fibrillation auriculaire, en particulier des battements prématurés ventriculaires et supraventriculaires, la bradycardie, et de courtes  
20 périodes d'arrêt sinusal (Rabbino MD, et al: Complications and limitations of direct current countershock. JAMA 190:417-420, 1964). Des déséquilibres d'électrolyte ou le traitement avec la digitale peuvent précipiter d'autres arythmies  
25 dangereuses, telles que la tachycardie et la fibrillation ventriculaires (Lown B, Likoff W, Dreifus LS: Cardioversion and digitalis drugs: Changed threshold to electric shock in digitalized animals. Circ Res 17:519-531, 1965), (Aberg H, Cullhed I: Direct  
30 current countershock complications. Acta Med Scand 183:415-421, 1968).

Des brûlures de la peau sont également une complication fréquente de la cardioversion électrique (Pagan-Carlo,  
35 Stone MS, Kerber RE: Nature and determinants of skin burns after transthoracic cardioversion. Am J Cardiol 79:689-691, 1997).

Une lésion myocardique peut également se produire pendant la cardioversion électrique (Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, et al: Delayed improvement in exercise capacity after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Br Heart J 59:572-577, 1988), (Patton JN, Allen JD, Pantridge JF: The effects of shock energy, propranolol, and verapamil on cardiac damage caused by transthoracic countercheck. Circulation 69:357-368, 1984).

5  
10

De plus, la cardioversion électrique est effectuée sous anesthésie générale, qui peut elle-même conduire à des complications.

15 En conclusion, la cardioversion électrique est couramment utilisée pour le traitement de la fibrillation auriculaire. Bien qu'il s'agisse d'une  
20 thérapie très efficace, elle doit souvent être répétée en raison des récurrences de fibrillation auriculaire qui peuvent se produire à tout moment. Chaque procédure de cardioversion électrique comporte un risque de complications qui peuvent être graves telles qu'un  
25 accident vasculaire cérébral ou des arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

25

Pour ces raisons, un agent qui diminuerait la nécessité d'une cardioversion électrique serait très bénéfique pour les patients atteints de fibrillation auriculaire.

30 Les inventeurs ont désormais découvert que la dronédarone diminue la nécessité de la cardioversion en particulier la cardioversion électrique.

35 Le sujet de la présente invention porte sur l'utilisation de la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament pour utilisation dans la prévention de la cardioversion chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire.

Plus précisément, l'invention concerne l'utilisation de la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament pour utilisation dans la prévention de la cardioversion électrique chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire.

Plus précisément, l'invention concerne l'utilisation de la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament pour utilisation dans la prévention d'environ 32 % des cardioversions chez des patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire.

15

Le pourcentage ci-dessus correspond à une moyenne.

« Prévention d'environ 32 % » signifie qu'un patient traité avec la dronédarone a un risque 32 % plus faible d'avoir une cardioversion par rapport à un patient non traité avec la dronédarone.

Parmi les sels pharmaceutiquement acceptables de dronédarone, il peut être mentionné le chlorhydrate.

25


Il est également spécifié que l'expression « ayant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire », « ayant des antécédents ou un épisode actuel de fibrillation ou flutter auriculaire » ou « ayant des antécédents récents ou un épisode actuel de fibrillation ou flutter auriculaire » ou « ayant un épisode de fibrillation ou flutter auriculaire paroxystique ou persistant » ou « ayant des antécédents ou un épisode actuel de fibrillation ou flutter auriculaire paroxystique ou persistant » ou « ayant des antécédents récents ou un épisode actuel de fibrillation ou flutter auriculaire paroxystique ou persistant » désigne un patient qui, dans le passé, a présenté un ou plusieurs épisodes de fibrillation ou

flutter auriculaire et/ou qui souffre de fibrillation  
auriculaire ou flutter auriculaire lorsque la  
dronédarone ou un sel pharmaceutiquement acceptable de  
celle-ci est utilisé. Plus particulièrement, cette  
5 expression désigne des patients pour lesquels il est  
documenté qu'ils ont été en fibrillation ou flutter  
auriculaire et en rythme sinusal au cours des  
6 derniers mois précédant le début du traitement. Les  
patients peuvent être en rythme sinusal, ou en  
10 fibrillation ou flutter auriculaire lorsque le  
traitement avec la dronédarone ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celle-ci est initié.

Parmi les patients ayant des antécédents de  
15 fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire, il  
peut également être fait mention des patients  
présentant en outre au moins un des facteurs de risque  
suivants :

- âge notamment égal ou supérieur à 70 ans, voire  
20 supérieur à 75 ans,
- hypertension,
- diabète,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ou  
d'embolie systémique,
- 25 - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm  
mesuré par échocardiographie,
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à  
40 % mesurée par échographie bidimensionnelle.

30 Parmi les patients ayant des antécédents de  
fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire, il  
peut également être fait mention des patients  
présentant des facteurs de risque additionnels  
correspondant à au moins une des maladies suivantes :

- 35 - hypertension,
  - cardiopathie structurale,
  - tachycardie,
  - maladie coronarienne,
  - valvulopathie non rhumatismale,
- 



- myocardopathie dilatée ischémique,
- antécédents d'ablation pour AF/AFL par exemple ablation par cathéter ou chirurgicale,
- tachycardie supraventriculaire autre que AF/AFL,
- 5 - antécédents de chirurgie valvulaire,
- myocardopathie dilatée non ischémique,
- myocardopathie hypertrophique,
- valvulopathie rhumatismale,
- tachycardie ventriculaire prolongée,
- 10 - cardiopathie congénitale,
- antécédents d'ablation pour une raison autre que AF/AFL, par exemple une ablation par cathéter,
- fibrillation ventriculaire,
- et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :
- 15 - un stimulateur cardiaque,
- un défibrillateur cardiovertteur implantable.

Un autre objet de l'invention porte sur une composition pharmaceutique qui comprend, en tant que substance  
20 active, de la dronédarone et des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci selon la présente invention. Cette composition pharmaceutique comprend une dose efficace d'au moins la dronédarone, ou un sel d'addition de celle-ci avec un sel  
25 pharmaceutiquement acceptable, ou un hydrate ou solvate de celle-ci, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration souhaitées, parmi les excipients  
30 usuels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale,  
35 intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronédarone ou son sel, solvate ou hydrate, peut être administré sous une forme galénique unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques usuels, à des animaux et des êtres humains pour la prévention ou

pour le traitement des états pathologiques mentionnés ci-dessus. Les formes galéniques unitaires appropriées comprennent les formes orales, telles que des comprimés, des gélules ou des capsules molles, des 5 poudres, des granules et des solutions ou suspensions orales, les formes sublinguales, buccales, intratrachéales, intraoculaires, intranasales, les formes adaptées pour administration par inhalation, topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire 10 ou intraveineuse, les formes rectales et les implants. Pour l'application topique, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de crèmes, de gels, de pommades ou de lotions.

15 Pour leur utilisation thérapeutique, la dronédarone et les sels pharmaceutiquement acceptable de celle-ci sont généralement introduits dans des compositions pharmaceutiques.

20 Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace de dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 Lesdits excipients sont choisis suivant la forme pharmaceutique et la voie d'administration souhaitées, parmi les excipients usuels connus de l'homme du métier.

30 Ladite composition pharmaceutique peut être administrée une ou deux fois par jour avec des aliments.

La dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale, peut atteindre 800 mg, prise en une ou plusieurs 35 prises, par exemple une ou deux.

Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée peut être prise avec des aliments.

Plus spécifiquement, la dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale, peut atteindre 800 mg, prise en deux prises avec un repas.

- 5 La dose de dronédarone administrée par jour, par voie orale peut être prise à une fréquence de deux fois par jour avec un repas, par exemple avec le repas du matin et du soir.
- 10 Plus spécifiquement, les deux prises peuvent comprendre la même quantité de dronédarone.

Dans les compositions pharmaceutiques pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, 15 intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables peut être administré sous une forme galénique unitaire, en mélange avec des excipients 20 pharmaceutiques usuels, à des animaux et des humains dans les maladies mentionnées ci-dessus.

Les formes galéniques unitaires appropriées comprennent les formes orales, telles que des comprimés, des 25 gélules ou des capsules molles, des poudres, des granules et des solutions ou suspensions orales, les formes sublinguales, buccales, intratrachéales, intraoculaires, intranasales, par inhalation, les formes topiques, transdermiques, sous-cutanées, 30 intramusculaires ou intraveineuses, les formes rectales et les implants. Pour l'application topique, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de crèmes, de gels, de pommades ou de lotions.

35 À titre d'exemple, une forme galénique pour la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous la forme d'un comprimé, peut comprendre les composants suivants :

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1
Lactose monohydraté	46,55
Amidon de maïs modifié	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamer 407	40
Silice colloïdale anhydre	2,6
Stéarate de magnésium	3,25
	650

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426
Cellulose microcristalline	65
Silice colloïdale anhydre	2,6
Lactose anhydre	42,65
Polyvinylpyrrolidone	13
Poloxamer 407	40
Macrogol 6000	57,5
Stéarate de magnésium	3,25
	650

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426
Cellulose microcristalline	26
Amidon de maïs	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamer 407	40
Silice colloïdale anhydre	3,25
Stéarate de magnésium	3,25
Lactose monohydraté	41,65

	650
--	-----

Composants	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	213
Cellulose microcristalline	13
Amidon de maïs	22,75
Polyvinylpyrrolidone	32,5
Poloxamer 407	20
Silice colloïdale anhydre	1,3
Stéarate de magnésium	1,625
Lactose monohydraté	20,825
	650

Pour administration orale, la dose journalière de dronédarone peut atteindre 800 mg.

5

Dans des cas spécifiques, des doses plus élevées ou plus faibles peuvent être appropriées ; ces doses sont comprises dans la portée de la présente invention. Selon la pratique usuelle, la posologie appropriée pour chaque patient est déterminée par le médecin selon la

10 voie d'administration, le poids, la maladie, la surface corporelle, le débit cardiaque et la réponse du patient.

15 La présente invention concerne en outre un procédé de traitement de la maladie mentionnée ci-dessus qui comprend l'administration à un patient d'une dose efficace d'au moins la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20

L'invention est illustrée par les données ci-dessus en référence à la figure suivante :

La figure 1 représente des courbe d'incidence cumulée de Kaplan-Meier de randomisation à la première

cardoversion pendant la période d'étude durant de 12 à 30 mois pour les patients individuels.

L'efficacité de la dronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables par rapport à un placebo pour la prévention de la cardioversion a été démontrée, au moyen du chlorhydrate de dronédarone, dans une étude clinique prospective, internationale, en double insu, randomisée, multicentrique, contre placebo à groupes parallèles.

#### I. Sélection des patients

Les patients doivent avoir des antécédents de fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire et/ou peuvent être en rythme sinusal normal ou en fibrillation ou flutter auriculaire lors du recrutement.

Le recrutement des patients a été conduit en prenant en compte les critères d'inclusion suivants :

#### Critères d'inclusion :

1) Un des facteurs de risque suivants doit être présent :

- âge égal ou supérieur à 70 ans,
- hypertension (prise d'antihypertenseurs d'au moins deux classes différentes),
- diabète,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (événement ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral complet) ou d'embolie systémique,
- diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm mesuré par échocardiographie,
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % mesurée par échographie bidimensionnelle ;

ou

- âge égal ou supérieur à 70 ans, voire supérieur à 75 ans, éventuellement combiné avec au moins un des facteurs de risque ci-dessous :

- 5 - hypertension (prise d'antihypertenseurs d'au moins deux classes différentes),  
- diabète,  
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (événement  
10 ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral  
complet) ou d'embolie systémique,  
- diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm  
mesuré par échocardiographie,  
- fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à  
15 40 % mesurée par échographie bidimensionnelle ;

2) disponibilité d'un électrocardiogramme dans les six  
derniers mois, démontrant que les patients étaient ou  
sont en fibrillation / flutter auriculaire ;

- 20 3) disponibilité d'un électrocardiogramme dans les six  
derniers mois, démontrant que les patients étaient ou  
sont en rythme sinusal.

## 25 II. Durée et traitement

Les unités de traitement de médicament de l'étude  
(placebo ou chlorhydrate de dronédarone correspondant à  
400 mg de base) sont telles que chaque patient prenait  
un comprimé le matin pendant ou peu après le petit-  
30 déjeuner et un comprimé le soir pendant ou peu après le  
dîner.

La durée du traitement dépendait du temps de  
recrutement de chaque patient dans l'essai et peut être  
35 comprise entre 12 mois et 30 mois.

## III. Résultats

Les résultats ont été calculés en utilisant une estimation de Kaplan-Meier non paramétrique.

Le modèle de risque proportionnel de Cox a été utilisé pour estimer le rapport de risques également appelé  
5 risque relatif.

Le risque relatif (RR) est le rapport entre le risque d'avoir une cardioversion pour les patients traités avec la dronédarone et le risque d'avoir une  
10 cardioversion pour les patients traités avec le placebo.

Le pourcentage de réduction d'un événement donné est calculé de la façon suivante :

15  $x = 1 - RR$ .

#### Résultats relatifs à la cardioversion

Parmi les 4628 patients inclus dans l'étude, 2301 faisaient partie du groupe traité avec le chlorhydrate  
20 de dronédarone.

481 événements ont été enregistrés dans le groupe placebo, contre 339 dans le groupe traité avec le chlorhydrate de dronédarone.

Le risque relatif calculé était égal à 0,68, soit une  
25 réduction des cardioversions électriques de 32 % ( $p < 0,001$ ).

La Figure 1 démontre que l'effet de la dronédarone s'est produite de façon précoce et augmentait au cours  
30 du temps.



## REVENDEICATIONS

1. Utilisation de la dronédarone pour la  
préparation d'un médicament pour utilisation dans la  
5 prévention de la cardioversion.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la  
préparation d'un médicament pour utilisation dans la  
prévention de la cardioversion électrique.  
10
3. Utilisation selon la revendication 1 ou pour la  
préparation d'un médicament pour utilisation dans la  
prévention d'environ 32 % des cardioversions.
- 15 4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3,  
caractérisée en ce que les patients ont un antécédent  
de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire.
5. Utilisation selon l'une des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que les patients  
20 présentent au moins un des facteurs de risque  
suivants :
- âge notamment égal ou supérieur à 70 ans, voire  
supérieur à 75 ans,
  - 25 - hypertension,
  - diabète,
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ou  
d'embolie systémique,
  - diamètre auriculaire gauche supérieur ou égal à 50 mm  
30 mesuré par échocardiographie,
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à  
40 % mesurée par échographie 2D.
6. Utilisation selon l'une des revendications  
35 précédentes, caractérisée en ce que les patients  
présentent des facteurs de risque additionnels  
correspondant à au moins une des maladies suivantes :
- hypertension,
  - cardiopathie structurale,

- tachycardie,
- maladie coronarienne,
- valvulopathie non rhumatismale,
- myocardiopathie dilatée ischémique,
- 5 - ablation pour AF/AFL,
- tachycardie supraventriculaire autre que AF/AFL,
- antécédents de chirurgie valvulaire,
- myocardiopathie dilatée non ischémique,
- myocardiopathie hypertrophique,
- 10 - valvulopathie rhumatismale,
- tachycardie ventriculaire prolongée,
- cardiopathie congénitale,
- ablation pour une raison autre que AF/AFL,
- fibrillation ventriculaire,
- 15 et/ou au moins un dispositif cardiaque choisi parmi :
  - un stimulateur cardiaque,
  - un défibrillateur cardiovertteur implantable.

7. Utilisation selon l'une des revendications  
20 précédentes, caractérisée en ce que, pour  
administration orale, la dose journalière de  
dronédarone peut atteindre 800 mg.

25

30

35



FIGURE 1

