

**Elimination:** The plasma elimination half-life of pimobendan is  $0.4 \pm 0.1$  hours, which is consistent with the high clearance of  $90 \pm 19$  ml/min/kg and the short mean residence time of  $0.5 \pm 0.1$  hour. The most important active metabolite is eliminated with a plasma elimination half-life of  $2.0 \pm 0.3$  hours. Almost all of the compound is eliminated through the feces.

#### Target Species

Formulation developed and tested for use exclusively in dogs.

#### Indications

- Treatment of canine congestive heart failure (CHF) caused by dilated cardiomyopathy or valve regurgitation (mitral and/or tricuspid valve regurgitation).
- Treatment of dilated cardiomyopathy (CMD) in large breed dogs. When used in cases of CMD in large breed dogs, the time to onset of CHF or sudden death is significantly prolonged and results in prolongation of the life span of the animal.
- Treatment of CMD in the preclinical stage (asymptomatic with increased end-systolic and end-diastolic diameters of the left ventricle), mainly in Doberman Pinschers after echocardiographic diagnosis of heart disease.
- Treatment of dogs with myxomatous mitral valve disease (MVD) in the preclinical phase (asymptomatic with systolic mitral murmur and evidence of an enlarged heart) to delay the onset of clinical symptoms of heart failure.

#### Route of Administration and Dosage, Considerations and Guidelines for its Correct Administration

**Cardiodan® 10** is administered orally. The dose is 0.25 mg/kg of body weight every twelve hours (morning and night) for a total daily administration of 0.5 mg/kg (in practice ½ tablet of **Cardiodan® 10** for every 20 kg every 12 hours). **Cardiodan® 10** should be administered on an empty stomach, one hour before meals.

Body Weight Kg	No. of tablets per administration				
	Morning - Evening				
	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	
2 - 5	1/2	-			
> 5 - 10	1	-		-	
> 10 - 20	-	1	or	1/2	
> 20 - 40	-	-	1	or	1/2
> 40 - 60	-	-	2	or	1
> 60 - 80	-	-	3	or	1 1/2
> 80	-	-	4	or	2

The improvement in the dog's health should occur within the first week, but **Cardiodan® 10** may need to be administered for life. Other medications to treat heart failure may be recommended alongside **Cardiodan® 10** tablets, as there are no interactions between these medications. The dose, frequency and duration can be adjusted by the treating veterinarian.

**Cardiodan® 10** is a highly palatable tablet which facilitates its administration; however, alternatively if this is the case, it can be administered by opening the animal's mouth and placing the tablet deep into the back of the tongue like any other medicine.

If you miss a dose of **Cardiodan® 10**, take it as soon as you remember, unless it is time for the next dose, skip the missed dose. Do not administer a double dose.

#### Precautions / Adverse Effects

- Do not exceed the indicated doses.
- Determine weight safely before starting treatment.
- Use only in dogs with congestive heart failure.
- In case of ingestion, seek immediate medical help taking the packaging or this leaflet to the doctor. Additional ingestion, especially in children, can lead to the occurrence of tachycardia, orthostatic hypotension, flushing of the face, and headache.
- Pimobendan has not been tested in cases of asymptomatic dilated cardiomyopathy in Dobermans with atrial fibrillation or sustained ventricular tachycardia.
- Pimobendan has not been tested in cases of asymptomatic myxomatous mitral valve disease in dogs with significant supraventricular and/or ventricular tachyarrhythmias.
- Blood glucose should be measured periodically during treatment in dogs with diabetes mellitus.
- For its use in the preclinical phase of dilated cardiomyopathy (asymptomatic with increased end-systolic and end-diastolic diameters of the left ventricle), the diagnosis must be made through a complete cardiac evaluation (including an echocardiographic examination and, if possible, a Holter test).
- For its use in the preclinical phase of myxomatous disease of the mitral valve (stage B2, according to the ACVIM consensus: asymptomatic with a mitral murmur  $\geq 3/6$  and cardiomegaly due to myxomatous disease of the mitral valve), the diagnosis should be made by means of a Complete physical and cardiac examination, which should include echocardiography or radiography, as appropriate.
- Monitoring of cardiac function and morphology is recommended in animals treated with pimobendan.
- In rare cases, a slight positive chronotropic effect (increased heart rate) and vomiting may occur. However, these effects depend on the dose used, so they can be avoided by reducing the dose.
- On rare occasions, transient diarrhea, anorexia or lethargy have been observed.
- On rare occasions, an increase in mitral valve regurgitation has been observed during chronic treatment with pimobendan in dogs with mitral valve disease.
- Although a clear relationship with pimobendan has not been established, effects on primary hemostasis (petechiae on mucous membranes, subcutaneous haemorrhages) have been observed very rarely during treatment. These effects disappear when the treatment is withdrawn.
- The most frequently reported side effects include poor appetite, lethargy, diarrhea, shortness of breath (dyspnea), weakness, impaired balance and coordination (ataxia), fainting.
- Do not administer by any other route than oral.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use (of the

product) different from that indicated in this leaflet.

#### Drug Interactions

The increase in contractility caused by pimobendan is attenuated in the presence of the calcium antagonist verapamil and the B-antagonist propranolol.

#### Overdose

- An overdose can produce a positive chronotropic effect, vomiting, apathy, ataxia, heart murmurs or hypotension. In this situation, the dose should be reduced and appropriate symptomatic treatment initiated.
- After prolonged exposure (6 months) in healthy beagle dogs at a dose of 3 and 5 times the recommended dose, a thickening of the mitral valve and left ventricular hypertrophy were observed in some of them. These changes are of pharmacodynamic origin.

#### Contraindications

- Do not use in cases of hypersensitivity to pimobendan or to any of the excipients.
- Do not administer to species other than those indicated.
- Do not administer in dogs with hypertrophic cardiomyopathies or in diseases in which an improvement in cardiac output is not possible for functional or anatomical reasons (eg, aortic stenosis).
- Do not administer to animals with severe liver or kidney disease, congenital heart disease, diabetes or other serious metabolic disease. In any case if necessary, it will be done at the discretion of the treating veterinarian who will measure the risk/benefit.
- Do not administer if there is no clinical evidence or diagnosis of heart failure.
- Do not administer in animals under 6 months.

#### Safety in Pregnancy and Lactation

The safety of the veterinary medicinal product has not been evaluated in pregnant or lactating bitches. Use only according to the benefit/risk assessment by the responsible veterinarian.

#### Storage

Store in a cool, dry place, protected from light between 15°C and 30°C. Keep out of the reach of children.

#### Commercial presentation

Box of 10, 30 and 60 flavored scored tablets in blister pack.

Reg. SENASA Peru: F.12.31.1.0017

**Cardiodan®** is a registered trademark of **Agrovet Market S.A.**

**Petmedica®** is a division of **Agrovet Market Animal Health**

**Manufactured in India by VEKO**

For and under license of Agrovet Market S.A.



# Cardiodan® 10

Tabletas Saborizadas Ranuradas

Inotrópico y Vasodilatador para la Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Uso Veterinario



#### Composición

Cada tableta saborizada de 800 mg contiene:

Pimobendan ..... 10 mg  
Excipientes c.s.p. .... 1 tableta

#### Características

**Cardiodan® 10** es un medicamento que se utiliza para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en perros. **Cardiodan® 10** está formulado en base a pimobendán, un potente sensibilizante del calcio y vasodilatador, sustancia inotrópica no-glicósida, no-simpatomimética, derivado benzimidazolpiridazinona. **Cardiodan® 10** es adecuado para el tratamiento de la ICC leve, moderada o grave.

Algunas razas de perros son más susceptibles a la insuficiencia cardíaca congestiva causada por una miocardiopatía dilatada; en la que el músculo cardíaco se debilita de modo que no bombea de manera eficiente. Esto puede provocar agrandamiento del corazón; o insuficiencia valvular auriculoventricular, una enfermedad en la cual se presenta una degeneración de la válvula mitral generando regurgitación hacia la aurícula.

**Cardiodan® 10** puede utilizarse solo como monoterapia o junto con otros medicamentos para el corazón. Los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en perros incluyen tolerancia reducida al ejercicio, dificultad para respirar y alteraciones en la conducta normal. **Cardiodan® 10** ayuda a mejorar la calidad de vida de un perro al reducir los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, lo que lo ayuda a mejorar la calidad y esperanza de vida.

#### Mecanismos de Acción y Farmacodinamia

Pimobendán - un derivado de benzimidazolpiridazinona - actúa mediante dos mecanismos: 1) como sensibilizador del calcio en el cardiomiocito y 2) inhibición de la fosfodiesterasa-III en el músculo cardíaco y en el músculo liso de los vasos sanguíneos. Pimobendán ejerce un efecto inotrópico positivo, lo que significa que actúa directamente sobre las células del músculo cardíaco (miocitos) para aumentar la fuerza de la contracción muscular del corazón. El efecto vasodilatador se debe a la inhibición de la fosfodiesterasa III.

Pimobendán actúa como un sensibilizador del calcio, el cual es necesario para que las células se contraigan. El pimobendan ejerce su acción aumentando la afinidad al calcio a nivel del sitio de regulación de afinidad del calcio de la subunidad de la troponina C en el sistema regulador miofibrilar troponina C-tropomiosina en los cardiomiocitos. Presenta propiedades vasodilatadoras potentes, actuando sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos hacia y desde el corazón, causando vasodilatación, la que reduce la presión y la carga de trabajo en el corazón y lo ayuda a bombear de manera más eficiente.

Esta acción dual permite que el inotropismo positivo no se desencadene por una acción similar a la de los glucósidos cardíacos ni por un efecto simpaticomimético.

Cuando pimobendán se usó en combinación con furosemida en casos de insuficiencia valvular sintomática, demostró una mejora de la calidad de vida y de la esperanza de vida en los perros tratados. Cuando se usó en combinación con furosemida, enalapril y digoxina, en un número limitado de casos de cardiomiopatía dilatada sintomática, demostró una mejora de la calidad de vida y de la esperanza de vida en los perros tratados.

En un estudio aleatorio y controlado con placebo en 363 perros con enfermedad mixomatosa de la válvula mitral preclínica, todos los perros cumplieron los siguientes criterios de inclusión: edad  $\geq 6$  años, peso corporal  $\geq 4,1$  y  $\leq 15$  kg, soplo cardíaco sistólico característico de intensidad moderada a alta ( $\geq$  grado 3/6) con máxima intensidad sobre el área mitral; evidencia ecocardiográfica de la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral avanzada (EMVM) definida como lesiones valvulares características del aparato valvular mitral, evidencia ecocardiográfica de dilatación auricular y ventricular izquierdas y evidencia radiográfica de cardiomegalia (suma vertebral cardíaca (VHS)  $> 10,5$ ). El tiempo medio de aparición de los signos clínicos de insuficiencia cardíaca o muerte cardíaca/eutanasia se prolongó en estos perros en aproximadamente 15 meses. Adicionalmente, hubo una reducción en el tamaño del corazón de los perros tratados con pimobendán en la fase preclínica de la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral. Además, el tiempo de supervivencia global se prolongó aproximadamente en 170 días en todos los perros que recibieron pimobendán independientemente de su causa de muerte (muerte cardíaca/ eutanasia y muerte no cardíaca/eutanasia). La muerte o eutanasia relacionadas con el corazón ocurrieron en 15 perros del grupo pimobendán y en 12 perros del grupo placebo antes del inicio del ICC. Los perros del grupo pimobendán estuvieron más tiempo en el estudio (347,4 años-paciente) que los del grupo placebo (267,7 años-paciente) resultando en un menor índice de aparición.

En un estudio aleatorio y controlado con placebo incluyendo Doberman Pinschers con cardiomiopatía dilatada preclínica (asintomática con aumento de los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo después de un diagnóstico ecocardiográfico), el período hasta el inicio de la insuficiencia cardíaca congestiva o muerte súbita se alargó y el período de supervivencia se prolongó, entre los perros a los que se administró pimobendán. Además, se redujo el tamaño del corazón de los perros tratados con pimobendán en el estudio preclínico de la cardiomiopatía dilatada. La evaluación de la eficacia se basa en los datos obtenidos en los que 19 (de 39 perros) del grupo pimobendán y 25 (de 37 perros) del grupo placebo alcanzaron el criterio principal de valoración de eficacia.

#### Farmacocinética

**Absorción:** Después de la administración oral de pimobendán, la biodisponibilidad absoluta de la sustancia activa es del 60-63%. Luego de la administración de 0.25 mg/kg el pimobendan y sus metabolitos alcanzan sus picos séricos a la hora y 4 horas respectivamente. Pimobendán debe administrarse aproximadamente 1 hora antes de las comidas, dado que la ingestión de alimentos previa o simultáneamente disminuye su biodisponibilidad.

<sup>1</sup> Causada por una cardiomiopatía dilatada o una insuficiencia valvular mitral crónica o enfermedad degenerativa/mixomatosa de la válvula mitral.



**Distribución:** El volumen de distribución es de 2,6 l/kg, lo cual indica que pimobendán se distribuye inmediatamente por los tejidos. La unión media a las proteínas plasmáticas es del 93%.

**Metabolismo:** El compuesto sufre una desmetilación por oxidación, dando lugar a su principal metabolito activo (UD-CG212). En otros procesos metabólicos se producen conjugados de fase II del UDCG212, como glucuronidos y sulfatos.

**Eliminación:** La semivida de eliminación plasmática de pimobendán es de 0,4 ± 0,1 horas, lo que concuerda con el elevado aclaramiento de 90 ± 19 ml/min/kg y el corto tiempo medio de permanencia de 0,5 ± 0,1 horas. El metabolito activo más importante se elimina con una semivida de eliminación plasmática de 2,0 ± 0,3 horas. Casi todo el compuesto se elimina a través de las heces.

#### Especies de Destino

Formulación desarrollada y probada para su uso exclusivamente en caninos.

#### Indicaciones

- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) canina causada por una cardiomiopatía dilatada o una insuficiencia valvular (regurgitación de la válvula mitral y/o tricúspide).
- Tratamiento de la cardiomiopatía dilatada (CMD) en perros de raza grande. Cuando se usa en casos de CMD en perros de raza grande, se prolonga significativamente el tiempo del establecimiento del ICC o de muerte súbita y resulta en la prolongación del tiempo de vida del animal.
- Tratamiento de la CMD en el estadio preclínico (asintomático con aumento de los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo), principalmente en Doberman Pinschers después del diagnóstico ecocardiográfico de la cardiopatía.
- Tratamiento de perros con enfermedad mixomatosa de la válvula mitral (EMVM) en fase preclínica (asintomática con soplo mitral sistólico y evidencia de aumento del tamaño del corazón) para retrasar el inicio de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca.

#### Vía de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración

**Cardiodan® 10** se administra por vía oral. La dosis es de 0,25 mg/kg de peso corporal cada doce horas (mañana y noche) para una administración diaria total de 0,5 mg/kg (en la práctica ½ tableta de **Cardiodan® 10** por cada 20 kg cada 12 horas). **Cardiodan® 10** debe administrarse en estómago vacío, una hora antes de las comidas.

Peso corporal Kg	N° de tabletas por administración				
	Mañana - Noche				
	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	
2 - 5	1/2	-			
> 5 - 10	1	-		-	
> 10 - 20	-	1	or	1/2	
> 20 - 40	-	-	1	or	1/2
> 40 - 60	-	-	2	or	1
> 60 - 80	-	-	3	or	1 1/2
> 80	-	-	4	or	2

La mejora en la salud del perro debería darse dentro de la primera semana, pero es posible que deba administrarse **Cardiodan® 10** de por vida. Pueden recomendarse otros medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca junto a las tabletas de **Cardiodan® 10**, ya que no existen interacciones entre estos medicamentos. La dosis, frecuencia y duración pueden ser ajustadas por el médico veterinario tratante.

**Cardiodan® 10** es un comprimido altamente palatable lo que facilita su administración; sin embargo, alternativamente de ser el caso, puede administrarse abriendo la boca del animal y colocando el comprimido en la parte posterior profunda de la lengua como cualquier otro medicamento.

Si se olvidase una dosis de **Cardiodan® 10**, adminístrese tan pronto como se recuerde, a menos que sea el momento de tomar la siguiente dosis, omita la dosis olvidada. No administrar una dosis doble.

#### Precauciones / Efectos Adversos

- No exceder las dosis indicadas
- Determinar el peso de manera segura antes de iniciar el tratamiento.
- Usar sólo en perros con insuficiencia cardíaca congestiva.
- En caso de ingestión, busque ayuda médica inmediata llevando el empaque o este inserto al médico. La ingestión adicional, especialmente en niños, puede llevar a a la ocurrencia de taquicardia, hipotensión ortostática, enrojecimiento de la cara y dolor de cabeza.
- Pimobendán no ha sido probado en casos de cardiomiopatía dilatada asintomática en Dobermans con fibrilación auricular o taquicardia ventricular sostenida.
- Pimobendán no ha sido probado en casos de enfermedad mixomatosa de la válvula mitral asintomática en perros con taquiarritmias supraventriculares y/o ventriculares significativas.
- Debe medirse la glucemia de forma periódica durante el tratamiento en perros con diabetes mellitus.
- Para su uso en la fase preclínica de la cardiomiopatía dilatada (asintomática con aumento de los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo), el diagnóstico debe hacerse mediante una evaluación cardíaca completa (incluyendo un examen ecocardiográfico y a ser posible una prueba Holter).
- Para su uso en la fase preclínica de la enfermedad mixomatosa de la válvula mitral (estadio B2, según consenso ACVIM: asintomática con soplo mitral ≥ 3/6 y cardiomegalia debida a enfermedad mixomatosa de la válvula mitral), el diagnóstico debe realizarse mediante un examen físico y cardíaco completo, que debe incluir ecocardiografía o radiografía, según corresponda.
- Se recomienda un seguimiento de la función cardíaca y de la morfología en animales tratados con pimobendán.
- En raras ocasiones puede producirse un ligero efecto cronotrópico positivo (aumento de la

frecuencia cardíaca) y vómitos. No obstante, estos efectos dependen de la dosis utilizada, por lo que pueden evitarse reduciendo la dosis.

- En raras ocasiones se ha observado diarrea transitoria, anorexia o letargia.
- En raras ocasiones se ha observado un incremento en la regurgitación de la válvula mitral durante el tratamiento crónico con pimobendán en perros con enfermedad de la válvula mitral.
- A pesar de que no se ha establecido una relación clara con pimobendán, en muy raras ocasiones se han observado durante el tratamiento efectos sobre la homeostasia primaria (petequias en membranas mucosas, hemorragias subcutáneas). Estos efectos desaparecen al retirar el tratamiento.
- Los efectos secundarios notificados con más frecuencia incluyen falta de apetito, letargo, diarrea, dificultad para respirar (disnea), debilidad, alteración del equilibrio y la coordinación (ataxia), desmayos.
- No administrar por otra vía que no sea la oral.
- Agrovvet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

#### Interacciones Medicamentosas

El incremento de la contractilidad causada por pimobendán es atenuado en presencia del antagonista de calcio verapamil y el B-antagonista propranolol.

#### Sobredosificación

- Una sobredosificación puede producir un efecto cronotrópico positivo, vómitos, apatía, ataxia, soplos cardíacos o hipotensión. En esta situación, la dosis debe reducirse e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.
- Después de una exposición prolongada (6 meses) en perros beagle sanos a una dosis de 3 y 5 veces la dosis recomendada, se observó en algunos de ellos un engrosamiento de la válvula mitral e hipertrofia ventricular izquierda. Estos cambios son de origen farmacodinámico.

#### Contraindicaciones

- No usar en casos de hipersensibilidad a pimobendán o a alguno de los excipientes.
- No administrar a especies diferentes a las indicadas.
- No administrar en perros con cardiomiopatías hipertróficas o en enfermedades en las que no es posible una mejora del gasto cardíaco por motivos funcionales o anatómicos (p. ej., estenosis aórtica).
- No administrar a animales que padecen afecciones hepáticas o renales graves, enfermedad cardíaca congénita, diabetes u otra enfermedad metabólica grave. En todo caso de ser necesario, se hará a criterio del médico veterinario tratante quien medirá el riesgo/beneficio.
- No administrar si no existe evidencia clínica ni diagnóstico de insuficiencia cardíaca.
- No administrar en animales menores de 6 meses.

#### Seguridad en Preñez y Lactación

No se ha evaluado la seguridad del medicamento veterinario en perras gestantes o lactantes. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuado por el veterinario responsable.

#### Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz entre 15 °C y 30 °C. Mantener alejado del alcance de los niños.

#### Presentación Comercial

Caja x 10, 30 y 60 tabletas saborizadas ranuradas en blister pack.

Reg. SENASA Perú: F.12.31.1.0017

**Cardiodan®** es una marca registrada de **Agrovvet Market S.A.**  
**Petmedica®** es una división de **Agrovvet Market Animal Health**

**Importado y distribuido en Ecuador** por Grupo Grandes S.A.  
Calle N74C y Calle E4, Quito.

**Fabricado en India** por VEKO  
para y bajo licencia de Agrovvet Market S.A.

VENTA BAJO RECETA

**petmedica®**  
Fortaleciendo vínculos

Av. Canadá 3798-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú  
(511) 2 300 300  
ventas@agrovvetmarket.com  
agrovvetmarket.com

**Agrovvet**  
MARKET

# Cardiodan® 10

## Flavored Slotted Tablets

Inotropic and Vasodilator for Congestive Heart Failure

### Veterinary Use

**petmedica®**

#### Composition

Each 800 mg flavored tablet contains:  
Pimobendan ..... 10 mg  
Excipients q.s.ad. .... 1 tablet

#### Characteristics

**Cardiodan® 10** is a medicine used to treat congestive heart failure (CHF) in dogs. **Cardiodan® 10** is formulated on the basis of pimobendan; a potent calcium sensitizer and vasodilator, non-glycoside, non-sympathomimetic inotropic substance; benzimidazolpyridazinone derivative. **Cardiodan® 10** is suitable for the treatment of mild, moderate or severe CHF.

Some breeds of dogs are more susceptible to congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy, in which the heart muscle becomes weak so that it does not pump efficiently. This can lead to an enlarged heart; or atrioventricular valve insufficiency, a disease in which there is a degeneration of the mitral valve generating regurgitation towards the atrium.

**Cardiodan® 10** can be used alone as monotherapy or along with other heart medications. Symptoms of congestive heart failure in dogs include reduced exercise tolerance, shortness of breath, and disturbances in normal behavior. **Cardiodan® 10** helps improve a dog's quality of life by reducing symptoms of congestive heart failure, helping to improve quality and life expectancy.

#### Mechanisms of Action and Pharmacodynamics

Pimobendan -a derivative of benzimidazolpyridazinone- acts by two mechanisms: 1) as a calcium sensitizer in the cardiomyocyte and 2) inhibition of phosphodiesterase-III in the heart muscle and in the smooth muscle of the blood vessels. Pimobendan exerts an inotropic effect positive, which means that it acts directly on the cells of the heart muscle (myocytes) to increase the force of the heart's muscle contraction. The vasodilator effect is due to the inhibition of phosphodiesterase III.

Pimobendan acts as a sensitizer of calcium, which is necessary for cells to contract. Pimobendan exerts its action by increasing calcium affinity at the level of the calcium affinity regulation site of the troponin C subunit in the troponin C-tropomyosin myofibrillar regulatory system in cardiomyocytes. It has powerful vasodilator properties, acting on the smooth muscle of the blood vessels to and from the heart, causing vasodilation, which reduces the pressure and workload on the heart and helps it pump more efficiently.

This dual action allows positive inotropism not to be triggered by an action similar to that of cardiac glycosides or by a sympathomimetic effect.

When pimobendan was used in combination with furosemide in cases of symptomatic valve regurgitation, it demonstrated an improvement in quality of life and life expectancy in treated dogs. When used in combination with furosemide, enalapril and digoxin, in a limited number of cases of symptomatic dilated cardiomyopathy, it demonstrated an improvement in quality of life and life expectancy in treated dogs.

In a randomized, placebo-controlled study of 363 dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease, all dogs met the following inclusion criteria: age ≥ 6 years, body weight ≥ 4.1 and ≤ 15 kg, characteristic systolic heart murmur moderate to high intensity (≥ grade 3/6) with maximum intensity over the mitral area; echocardiographic evidence of advanced myxomatous mitral valve disease (MVD) defined as characteristic valve lesions of the mitral valve apparatus, echocardiographic evidence of left atrial and ventricular dilatation, and radiographic evidence of cardiomegaly (cardiac vertebral sum (HSV)- 10.5. Median time to onset of clinical signs of heart failure or cardiac death / euthanasia was prolonged in these dogs by approximately 15 months. Additionally, there was a reduction in heart size of pimobendan-treated dogs in the preclinical phase of myxomatous disease. Furthermore, the overall survival time was prolonged by approximately 170 days in all dogs that received pimobendan regardless of their cause of death (cardiac death / euthanasia and non-cardiac death / euthanasia). Heart-related death or euthanasia occurred in 15 dogs in the pimobendan group and in 12 dogs in the placebo group before the initiation of CHF. Dogs in the pimobendan group spent longer in the study (347.4 patient-years) than those in the placebo group (267.7 patient-years) resulting in a lower occurrence rate.

In a randomized, placebo-controlled study including Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (asymptomatic with increased end-systolic and end-diastolic diameters of the left ventricle after echocardiographic diagnosis), the period to onset of congestive heart failure or sudden death was lengthened and the survival period was prolonged, among the dogs given pimobendan. In addition, the heart size of pimobendan-treated dogs was reduced in the preclinical stage of dilated cardiomyopathy. Efficacy assessment is based on data obtained in which 19 (out of 39 dogs) in the pimobendan group and 25 (out of 37 dogs) in the placebo group met the primary efficacy endpoint.

#### Pharmacokinetics

**Absorption:** After oral administration of pimobendan, the absolute bioavailability of the active substance is 60-63%. After administration of 0.25 mg/kg, pimobendan and its metabolites reach their serum peaks at one hour and four hours, respectively. Pimobendan should be administered approximately 1 hour before meals, since the ingestion of food previously or simultaneously reduces its bioavailability.

**Distribution:** The volume of distribution is 2.6 l/kg, which indicates that pimobendan is distributed immediately in the tissues. The mean binding to plasma proteins is 93%.

**Metabolism:** The compound undergoes demethylation by oxidation, giving rise to its main active metabolite (UD-CG212). Phase II conjugates of UDCG212, such as glucuronides and sulfates, are produced in other metabolic processes.

<sup>1</sup> Caused by dilated cardiomyopathy or chronic mitral valve regurgitation or degenerative/myxomatous disease of the mitral valve.