

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ONICOZOL ® (Itraconazol)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC cristal/AL con 7 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS CATEDRAL-SCAVONE HERMANOS S.A., Asunción, Paraguay.
Fabricante, país:	LABORATORIOS CATEDRAL-SCAVONE HERMANOS S.A., Asunción, Paraguay.
Número de Registro Sanitario:	009-21D3
Fecha de Inscripción:	28 de julio de 2021.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Itraconazol pellets al 22 %	100,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Micosis cutánea (dermatomicosis), micosis de las uñas (onicomicosis), tiñas, micosis sistémicas, candidiasis sistémicas.

Vulvovaginitis, moniliasis, histoplasmosis, aspergilosis, blastomicosis

Contraindicaciones:

Hepatopatías severas.

Hipersensibilidad al principio activo

Precauciones:

Emplear con precaución durante el embarazo o lactancia, evaluando siempre la relación riesgo-beneficio

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad cruzada

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros antifúngicos del grupo de los azoles. Se debe tener precaución al usar itraconazol en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos

En un estudio con itraconazol administrado por vía intravenosa en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; esto desapareció antes de la siguiente perfusión. Se desconoce la relevancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y se ha asociado con casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de ICC a menos que el beneficio supere claramente el riesgo. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación (ej.: dosis diaria total) y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardíacos, tales enfermedad isquémica o valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, y deben ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la misma. Si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento debe interrumpirse la administración de itraconazol. Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo que puede sumarse al del itraconazol; además itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente debido a un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de fallo hepático agudo de desenlace mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

Los datos disponibles sobre el uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática sean supervisados cuidadosamente al tomar itraconazol. Se recomienda tener en cuenta la prolongación de la semivida de eliminación de itraconazol observada en el ensayo clínico de dosis única oral con itraconazol cápsulas en pacientes cirróticos cuando se decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4.

En pacientes con las enzimas hepáticas elevadas o anormales o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, se desaconseja encarecidamente iniciar el tratamiento con itraconazol cápsulas a menos que la situación sea grave o amenace la vida del paciente y los beneficios esperados superen los riesgos. Se recomienda supervisar la función hepática en pacientes con antecedentes de alteraciones en la función hepática o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

Acidez gástrica disminuida

La absorción del itraconazol contenido en itraconazol cápsulas es menor cuando la acidez gástrica está disminuida. En pacientes con acidez gástrica reducida, ya sea por enfermedad (p. ej., pacientes con aclorhidria) o por medicación concomitante (p. ej., pacientes que toman medicamentos que reducen la acidez gástrica) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con un refresco de cola (como una bebida de cola normal, no dietética). Se debe controlar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. El uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos no está recomendada a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable.

Uso en ancianos

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes ancianos son limitados. Se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en estos pacientes solo si se determina que el posible beneficio supera los posibles riesgos. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada de manera que refleje la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia renal

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición al itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administre en esta población de pacientes y se puede considerar un ajuste de dosis.

Pérdida auditiva

Se ha notificado una pérdida transitoria o permanente de la audición en pacientes en tratamiento con itraconazol. Varias de estas notificaciones incluyen la administración concomitante de quinidina que está contraindicada (ver sección 4.5). Generalmente, la pérdida auditiva se soluciona cuando se interrumpe el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Pacientes inmunocomprometidos

En algunos pacientes inmunocomprometidos (p. ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad oral de itraconazol cápsulas puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas que supongan una amenaza para la vida Debido a sus propiedades farmacocinéticas, no se recomienda itraconazol cápsulas para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes con SIDA

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, la histoplasmosis o criptococosis (meníngea o no

meníngea) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Neuropatía

Si se manifiesta neuropatía atribuible a itraconazol cápsulas, se debe suspender el tratamiento.

Alteraciones del metabolismo de carbohidratos

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Resistencia cruzada

En casos de candidiasis sistémica, ante la sospecha de la presencia de cepas de Candida resistentes al fluconazol, no se puede asumir que éstas sean sensibles al itraconazol, por lo tanto se debe comprobar su sensibilidad antes de empezar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad

No se recomienda emplear itraconazol cápsulas e itraconazol solución oral de manera intercambiable. Esto se debe a que la exposición al medicamento es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis de medicamento.

Potencial de interacción

La administración concomitante de ciertos medicamentos con itraconazol puede dar lugar a cambios en la eficacia de itraconazol y/o el medicamento administrado conjuntamente, a efectos que supongan una amenaza para la vida y/o muerte súbita. Los medicamentos que están contraindicados, que no se recomiendan o que se recomienda usar con precaución con itraconazol.

Efectos indeseables:

En forma ocasional trastornos digestivos: náuseas, epigastralgia, vómitos.

En terapias prolongadas se han informado alteraciones sexuales (impotencia) e hipocalcemia.

Posología y modo de administración:

Adultos:

Por vía oral, con las comidas. No administrar con antiácidos o antihistamínicos H2.

En onicomycosis la administración sugerida es por pulsos (200 mg cada 12 horas) en ciclos de 1 semana con intervalos de 3 semanas.

En uñas de la mano se sugiere 2 ciclos.

En uñas de los pies con o sin compromiso de las manos, se sugiere 3 ciclos.

La duración y la dosificación varían según la micosis en cuestión:

En micosis de la piel, una única toma de 100 mg cada 24 horas.

En micosis sistémicas, una toma de 100 mg cada 12 horas.

En infecciones sistémicas severas se pueden emplear 2 o 3 tomas de 100 mg cada 8 horas.

En candidiasis vulvovaginal: 200 mg cada 12 horas durante 2 días.

Niños:

3 a 5 mg/kg/día.

La duración y la dosificación varían según la micosis en cuestión.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El empleo simultáneo de rifampicina reduce las concentraciones y niveles séricos del fármaco

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Itraconazol no debe utilizarse durante el embarazo, con la excepción de casos potencialmente fatales donde los potenciales beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Hay información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización se han registrado casos de anomalías congénitas. Estos 12 de 21 casos incluían malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovascular y oftálmico así como malformaciones cromosómicas y malformaciones múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol durante el primer trimestre del embarazo, en general en pacientes que reciben tratamiento de corta duración para candidosis vulvovaginal, no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones comparado con sujetos control no expuestos a ningún teratógeno conocido.

Lactancia:

En la leche materna se excreta una pequeña cantidad de itraconazol. Los beneficios esperados del tratamiento con itraconazol cápsulas deben ser valorados frente al potencial riesgo al lactante. En caso de duda, la paciente no debe dar el pecho

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de Itraconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria. Se debe tener en cuenta cuando se conducen vehículos y se maneja maquinaria, la posibilidad de que en algunos casos aparezcan reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva.

Sobredosis:

Síntomas y signos

En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis han sido consistentes con los notificados para el uso de itraconazol.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado. El itraconazol no puede eliminarse mediante hemodiálisis. No se dispone de ningún antídoto específico.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J02AC02

Grupo farmacoterapéutico: J-Antifúngicos para uso sistémicos, J02-Antimicóticos para uso sistémico, J02A- Antimicóticos para uso sistémico, J02AC- Derivados triazólicos.

Mecanismo de acción:

Itraconazol inhibe la 14 α -demetilasa fúngica, dando lugar a una reducción de ergosterol y alteración de la síntesis de membrana por el hongo.

La relación Farmacocinética/farmacodinamia para itraconazol, y para los triazoles en general, no se comprende muy bien y se complica por el conocimiento limitado de la farmacocinética de los antifúngicos.

Mecanismos de resistencia:

La resistencia de los hongos a los azoles parece desarrollarse lentamente y es a menudo resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que han sido descritos son:

Sobre-expresión de ERG11, el gen que codifica la 14 α -demetilasa (enzima diana)

Mutaciones puntuales en ERG11 para producir una disminución en la afinidad de 14 α -demetilasa por itraconazol

Sobre-expresión del transportador del medicamento, dando lugar a un incremento en el flujo de itraconazol desde las células fúngicas (es decir, extracción de itraconazol de su diana)

Resistencia cruzada. Se ha observado resistencia cruzada entre miembros de la clase de los azoles en especies de *Candida* aunque la resistencia a uno de los miembros de la clase no confiere necesariamente resistencia a los otros azoles.

Puntos de corte:

Los puntos de corte para itraconazol no han sido todavía establecidos para hongos utilizando los métodos EUCAST.

Utilizando métodos CLSI, los puntos de corte para itraconazol han sido solamente establecidos para especies de *Candida* de infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: sensible $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$, dependiente de la dosis 0,25-0,5 mg/ml y resistente >1 $\mu\text{g/ml}$. No se han establecido puntos de corte interpretativos para los hongos filamentosos.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable información local sobre resistencias, particularmente cuando se trate de infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe buscar consejo de un experto cuando la prevalencia de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

La sensibilidad *in vitro* de los hongos a itraconazol depende del tamaño del inóculo, temperatura de incubación, fase de crecimiento del hongo y medio de cultivo utilizados. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente. La sensibilidad que aparece en la tabla que se adjunta a continuación está basada en MIC₉₀ < 1 mg itraconazol/l. No hay correlación entre sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

Especies comúnmente sensibles

*Aspergillus spp.*²

*Blastomyces dermatitidis*¹

Candida albicans

Candida parapsilosis

Cladosporium spp.

*Coccidioides immitis*¹

Cryptococcus neoformans

Epidermophyton floccosum

*Fonsecaea spp.*¹

Geotrichum spp.

Histoplasma spp.

Malassezia (formerly *Pityrosporum*) spp.

Microsporum spp.

*Paracoccidioides brasiliensis*¹

*Penicillium marneffe*¹

Pseudallescheria boydii

Sporothrix schenckii

Trichophyton spp.

Trichosporon spp.

Especies para las cuales adquirir resistencia puede ser un problema

*Candida glabrata*³

Candida krusei

*Candida tropicalis*³

Organismos inherentemente resistentes

Absidia spp.

Fusarium spp.

Mucor spp.

Rhizomucor spp.

Rhizopus spp.

Scedosporium proliferans

Scopulariopsis spp.

¹ Estos organismos pueden encontrarse en pacientes que hayan regresado de un viaje fuera de Europa.

² Se han comunicado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol.

³ Sensibilidad intermedia natural.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Características farmacocinéticas generales

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. Como resultado de su farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la dosificación múltiple. Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzan en 15 días, aproximadamente, con valores de $C_{máx}$ de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas después de una dosis única, y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas.

Una vez que finaliza el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en el plazo de 7 a 14 días, en función de la dosis y la duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total medio de itraconazol después de la administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

Itraconazol es rápidamente absorbido tras la administración oral. El pico de concentraciones plasmáticas del medicamento inalterado se alcanza en 2 a 5 horas tras una dosis oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol es de aproximadamente el 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.

La absorción de itraconazol cápsulas se reduce en sujetos con acidez gástrica reducida, como los sujetos que toman medicamentos conocidos como supresores de la secreción de ácido gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H₂, inhibidores de la bomba de protones) o sujetos con aclorhidria causada por ciertas enfermedades. La absorción de itraconazol en ayunas en estos sujetos aumenta cuando itraconazol cápsulas se administra con una bebida ácida (como una bebida de cola normal, no dietética). Cuando itraconazol cápsulas se administró como una dosis única de 200 mg en ayunas con una bebida de cola normal, no dietética, después del pretratamiento con ranitidina, un antagonista del receptor H₂, la absorción de itraconazol fue comparable a la observada cuando itraconazol cápsulas se administró como tratamiento único.

La exposición a itraconazol es menor con la formulación de la cápsula que con la solución oral cuando se administra la misma dosis de medicamento.

Distribución

La mayoría de itraconazol en plasma se une a proteínas (99,8%) con la albúmina como principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solamente el 0,2% del itraconazol en plasma está presente como medicamento libre. Itraconazol está distribuido en un gran volumen de distribución en el cuerpo (>700 l), lo que explica su gran distribución en los tejidos: las concentraciones en plasma, en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas, y la absorción en los tejidos queratinosos, en particular en la piel, es hasta cuatro veces mayor que en plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho más bajas que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Como muestran los estudios in vitro, CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es el hidroximetabolito, el cual tiene actividad antifúngica in vitro comparable a la del itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroximetabolito son aproximadamente del doble de las del itraconazol.

Eliminación

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (35%) y en las heces (54%) en un plazo de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el metabolito activo hidroximetabolito representan menos del 1% de una dosis intravenosa. En base a una dosis radiomarcada oral, la excreción fecal del fármaco sin cambios varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético utilizando una dosis única de 100 mg (una cápsula de 100 mg) en 6 voluntarios sanos y en 12 sujetos cirróticos. Se observó una reducción significativa estadísticamente en la media de C_{max} (47%) y un incremento de dos veces en la vida

media de eliminación (37 ± 17 frente a 16 ± 5 horas) de itraconazol en paciente cirróticos comparado con los voluntarios sanos.

Sin embargo, la exposición general al itraconazol, basado en el AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos.

No hay datos disponibles en paciente cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol.

Insuficiencia renal: los datos disponibles del uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados.

Se realizó un estudio farmacocinético con una dosis única de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: $n = 7$; hemodiálisis: $n = 7$; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: $n = 5$). En sujetos urémicos con un aclaramiento medio de creatinina de $13 \text{ ml/min.} \times 1,73 \text{ m}^2$, la exposición, basada en AUC, se redujo ligeramente en comparación con los parámetros normales de la población. Este estudio no demostró ningún efecto significativo de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal ambulatoria continua sobre la farmacocinética de itraconazol ($T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$). Los perfiles de concentración plasmática versus tiempo mostraron una amplia variación entre sujetos en los tres grupos.

Después de una dosis intravenosa única, la vida media terminal media de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como $\text{CrCl } 50-79 \text{ ml/min}$), moderada (definida en este estudio como $\text{CrCl } 20-49 \text{ ml/min}$), y grave (definida en este estudio como $\text{CrCl } <20 \text{ ml/min}$) fue similar a la de sujetos sanos (rango de medias 42-49 horas frente a 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general al itraconazol, basada en el AUC, disminuyó en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave en aproximadamente un 30 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal durante el uso a largo plazo de itraconazol. La diálisis no tiene ningún efecto sobre la semivida o el aclaramiento de itraconazol o hidroxí-itraconazol.

Población Pediátrica.

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados sobre el uso de itraconazol en la población pediátrica. Los estudios farmacocinéticos clínicos en niños y adolescentes de entre 5 meses y 17 años se realizaron con itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación de la cápsula y la solución oral variaron de 1,5 a 12,5 mg/kg/día, administradas una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa se administró como una infusión única de 2,5 mg/kg, o como una infusión de 2,5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, la dosificación diaria dos veces en comparación con la dosificación diaria única produjo concentraciones máximas y mínimas comparables a la dosificación diaria única en adultos. No se observó una dependencia significativa de la edad para el AUC de itraconazol y el aclaramiento corporal total, mientras que sí se observaron asociaciones débiles entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, la $C_{\text{máx}}$ y la tasa de eliminación terminal. El aclaramiento aparente de itraconazol y el volumen de distribución parecían estar relacionados con el peso.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de julio de 2021.

