

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

PrDIHYDROERGOTAMINE (DHE)

(mésylate de dihydroergotamine injectable USP)

Ampoules Dihydroergotamine (DHE)

(1 mg/mL)

Traitement des céphalées vasculaires

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

DATE DE RÉVISION : 25 février 2016

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

Pr DIHYDROERGOTAMINE (DHE)

(mésylate de dihydroergotamine injectable USP)

Ampoules Dihydroergotamine (DHE)

(1 mg/mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement des céphalées vasculaires

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La dihydroergotamine exerce une action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1Dα} et 5-HT_{1DB} se traduisant par la réduction de la fonction neuronale sérotoninergique, la constriction de certains éléments du réseau vasculaire crânien ou la suppression de l'inflammation neurogène, ou encore par plusieurs de ces effets à la fois, d'où, semble-t-il, son action antimigraineuse. La dihydroergotamine présente également une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1C} et exerce une action antagoniste au niveau du sous-type 5-HT₂. Elle bloque les récepteurs alpha-adrénergiques et stimule directement la musculature lisse des vaisseaux sanguins périphériques. Son effet tonique sur les vaisseaux capacitifs (veines) est particulièrement prononcé par

comparaison à son action sur les vaisseaux résistifs (artérioles). La dihydroergotamine exerce une action adrénolytique plus puissante que l'ergotamine, mais est moins susceptible de provoquer la constriction des artères; cela dit, elle n'en conserve pas moins un effet veinoconstricteur prononcé. Enfin, la dihydroergotamine réduit l'incidence et l'intensité des nausées, de la photophobie et de la phonophobie associées à la migraine.

La dihydroergotamine est liée aux protéines plasmatiques à 93 %. Son volume de distribution apparent est d'environ 30 L/kg. La clairance totale est approximativement de 1,5 L/min, ce qui représente surtout la clairance hépatique. L'élimination plasmatique est biphasique, comprenant une phase α d'une durée d'une heure et demie et une phase β d'une durée de 15 heures. L'excrétion de la dihydroergotamine s'effectue principalement dans la bile et les fèces. L'excrétion urinaire de la substance mère et de ses métabolites est d'environ 10 % après l'administration intraveineuse.

Des interactions pharmacocinétiques (augmentation des concentrations sanguines d'ergotamine) ont été signalées chez des patients qui ont reçu par voie orale de l'ergotamine et des antibiotiques macrolides, surtout de la troléandomycine, sans doute en raison de l'inhibition du métabolisme des alcaloïdes par les isoenzymes 3A du cytochrome P₄₅₀ causée par la troléandomycine. On a également constaté que la dihydroergotamine entraîne l'inhibition des réactions catalysées par les isoenzymes 3A du cytochrome P₄₅₀. Ainsi, de rares cas d'ergotisme ont été signalés chez des patients traités par ce médicament et par des antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, clarithromycine et érythromycine), de même que chez des patients qui ont reçu de la dihydroergotamine et des inhibiteurs de la protéase (ex. : ritonavir), sans doute en raison de

l'inhibition du métabolisme de l'ergotamine par les isoenzymes 3A du cytochrome P₄₅₀ (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Aucune interaction pharmacocinétique impliquant les autres isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ n'est connue à ce jour.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dihydroergotamine (DHE) (mésylate de dihydroergotamine) est recommandé pour enrayer les crises migraineuses aiguës, accompagnées ou non d'aura, et les céphalées vasculaires apparentées, notamment la céphalée vasculaire de Horton, lorsqu'un soulagement rapide est recherché.

CONTRE-INDICATIONS

On a observé quelques cas d'effets indésirables graves associés à l'administration concomitante de dihydroergotamine et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH, les antibiotiques macrolides et les antifongiques azolés, entraînant des spasmes vasculaires causant une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Par conséquent, l'emploi de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (ritonavir, nelfinavir, indinavir, érythromycine, clarithromycine, troléandomycine, kétoconazole, itraconazole) en concomitance avec la dihydroergotamine est contre-indiqué (*voir la section **MISES EN GARDE** – Inhibiteurs du CYP 3A4*).

Dihydroergotamine (DHE) (mésylate de dihydroergotamine) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité aux alcaloïdes de l'ergot, ou à tout autre composante du DHE.

DHE est également contre-indiqué chez les patients atteints d'affections les prédisposant à des réactions vasospastiques, telles que : maladie vasculaire périphérique oblitérante (thromboangéite oblitérante, artérite syphilitique, artériosclérose grave, thrombophlébite, maladie de Raynaud), coronaropathies (en particulier, angine instable ou vasospastique), cardiopathies ischémiques (angine de poitrine, histoire d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse documentée), septicémie ou autres maladies infectieuses graves, état de choc, chirurgie vasculaire (particulièrement chirurgie artérielle récente ou envisagée), hypertension mal maîtrisée, artérite temporale, insuffisance hépatique ou rénale grave, ulcère gastro-duodéal, prurit grave et malnutrition.

Dihydroergotamine (DHE) ne devrait pas être administré aux patients atteints de migraine hémiplégique ou basilaire.

Dihydroergotamine (DHE) est contre-indiqué chez les femmes enceintes en raison de ses propriétés ocytotiques et vasoconstrictrices sur le placenta et le cordon ombilical. Par ailleurs, il est possible que la dihydroergotamine passe dans le lait maternel. Ainsi, DHE ne doit pas être administré aux mères qui allaitent.

Le mésylate de dihydroergotamine ne doit pas être administré en concomitance avec des vasoconstricteurs périphériques ou centraux (autres alcaloïdes de l'ergot, sumatriptan et autres agonistes des récepteurs 5-HT₁), puisqu' ensemble, ces médicaments pourraient augmenter la tension artérielle de façon additive ou synergique.

MISE EN GARDE

MISE EN GARDE

Une ischémie périphérique grave ou menaçant le pronostic vital a été associée à l'administration concomitante de dihydroergotamine et des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP 3A4), y compris les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. L'inhibition du CYP 3A4 entraîne l'élévation des concentrations sériques de dihydroergotamine, ce qui accroît le risque de spasme vasculaire pouvant causer une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué. (Voir également la section CONTRE-INDICATIONS).

Dihydroergotamine (DHE) ne doit être employé que si un diagnostic manifeste de céphalées migraineuses a été posé

Inhibiteurs du CYP 3A4 (ex. : antibiotiques macrolides et inhibiteurs de la protéase)

De rares cas d'effets indésirables graves ont été associés à l'administration concomitante de dihydroergotamine et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, et ayant entraîné des spasmes vasculaires, lesquels ont causé d'une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Les inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH, les antifongiques azolés et les antibiotiques macrolides sont des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Par conséquent, on ne doit pas administrer de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 en concomitance avec la dihydroergotamine (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Les agents suivants sont des exemples de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 : kétoconazole et itraconazole (antifongiques), ritonavir, nelfinavir et indinavir (inhibiteurs de la protéase), et érythromycine, clarithromycine et troléandomycine (antibiotiques macrolides). Les autres inhibiteurs du CYP 3A4 doivent être administrés avec prudence. Parmi les inhibiteurs du CYP 3A4 moins puissants, citons les substances suivantes : saquinavir, néfazodone, fluconazole, jus de pamplemousse, fluoxétine, fluvoxamine, zileuton et clotrimazole. Étant donné que ces listes ne sont pas complètes, le médecin doit tenir compte des effets de tout autre agent sur le CYP 3A4 avant de le prescrire en concomitance avec la dihydroergotamine.

Complications fibreuses :

On a signalé des cas de fibrose pleurale ou rétropéritonéale chez des patients traités durant une longue période par des injections quotidiennes de mésylate de dihydroergotamine. De rares cas de fibrose valvulaire cardiaque ont été associés à l'administration quotidienne prolongée d'autres

alcaloïdes de l'ergot, de même qu'en association avec du mésylate de dihydroergotamine injectable. Cependant, dans ces derniers cas, les patients avaient également reçu des médicaments associés à la fibrose valvulaire cardiaque.

L'administration de Dihydroergotamine (DHE) ne doit pas excéder la posologie recommandée ni être employée quotidiennement durant une longue période (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autre accident cardiaque indésirable :

Dihydroergotamine (DHE) ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de coronaropathie ischémique ou vasospastique. On recommande fortement de ne pas administrer Dihydroergotamine (DHE) au patient chez qui la présence de facteurs de risque (par exemple, hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femmes ménopausées chirurgicalement ou physiologiquement, hommes âgés de plus de 40 ans) laisse entrevoir une coronaropathie méconnue, à moins qu'une évaluation cardiovasculaire atteste de façon satisfaisante sur le plan clinique que le patient est relativement exempt de toute coronaropathie, affection myocardique ischémique ou autre affection cardiovasculaire significative sous-jacente. Le seuil de sensibilité des méthodes de diagnostic

permettant de déceler une affection cardiovasculaire ou une prédisposition à un angiospasme coronarien est modeste, au mieux. Par conséquent, si, au cours de l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou les examens électrocardiographiques révèlent des signes indicateurs ou en faveur d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique, on ne doit pas administrer Dihydroergotamine (DHE). Chez les patients présentant des facteurs de risque évocateurs d'une coronaropathie dont l'évaluation cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante, il est fortement recommandé que la première dose de Dihydroergotamine (DHE) soit administrée au cabinet du médecin ou dans un endroit disposant d'un personnel et d'installations médicales du même ordre, à moins que le patient n'ait reçu du mésylate de dihydroergotamine auparavant. Étant donné qu'une ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, il convient de faire subir une électrocardiographie (ECG) au cours de la période suivant immédiatement l'administration de la première dose de Dihydroergotamine (DHE) aux patients présentant de tels facteurs de risque.

On recommande aux patients qui utilisent Dihydroergotamine (DHE) par intermittence depuis longtemps et qui présentent ou ont acquis des facteurs de risque prédictifs d'une coronaropathie, tels qu'ils sont décrits précédemment, de se soumettre à une évaluation cardiovasculaire à intervalles réguliers s'ils continuent de recourir à Dihydroergotamine (DHE).

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à identifier les patients chez qui la Dihydroergotamine pourrait être utilisée pour traiter les crises migraineuses tout en ayant un risque d'effets cardiovasculaire acceptable.

Accidents cardiaques et décès :

Le potentiel d'effets aderses cardiaque existe. Des accidents cardiaques graves, y compris un infarctus du myocarde aigu, des perturbations du rythme cardiaque susceptibles de mettre en danger le pronostic vital, et la mort, ont été signalés suite à l'administration de mésylate de dihydroergotamine en injection. Une relation causale n'a cependant pas été établie. Dans ce cas, il est important que les contre-indications sur les coronaropathies et l'hypertension mal contrôlée soient suivies à la lettre. Compte tenu du degré d'utilisation de la dihydroergotamine chez les patients migraineux, l'incidence de telles réactions demeure extrêmement faible.

Accidents vasculaires cérébraux et décès associés aux agonistes aux médicaments :

Des cas d'hémorragie cérébrale et d'ictus ainsi que d'autres accidents vasculaires cérébraux, dont certains ont été fatals, ont été signalés chez des patients traités par du mésylate de dihydroergotamine en injection. Dans un certain nombre de cas, il semble plausible que les accidents vasculaires cérébraux aient été d'origine primaire, le mésylate de dihydroergotamine ayant été injecté à tort sur la foi que les symptômes observés étaient le fruit d'une migraine, alors que ce n'était pas le cas. Il est à noter que les patients migraineux peuvent être exposés à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux (ictus, hémorragie, accès ischémiques transitoires cérébraux).

Autres réactions liées à l'angiospasm

La dihydroergotamine peut provoquer des réactions angiospastiques, incluant l'angine, bien qu'il semble que ce ne soit le cas moins fréquemment que l'ergotamine. Ces réactions, qui paraissent liées à la dose, sont caractérisées par une intense constriction artérielle se manifestant par des signes et des symptômes d'ischémie vasculaire périphérique (notamment douleurs musculaires, engourdissement, froideur et pâleur ou cyanose des doigts et des orteils), d'angine ou de syndromes inhabituels, tels que l'ischémie intestinale. En présence de signes ou de symptômes de vasoconstriction, on doit mettre fin immédiatement au traitement par Dihydroergotamine (DHE).

Augmentation de la tension artérielle

Une élévation significative de la tension artérielle a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension qui ont été traités par la Dihydroergotamine (DHE). La Dihydroergotamine (DHE) est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension ou non maîtrisée.

L'injection intra-artérielle de Dihydroergotamine (DHE) (mésylate de dihydroergotamine) doit absolument être évitée. Advenant une injection accidentelle, il est conseillé d'administrer un alpha-bloquant comme la phentolamine.

La prudence est de rigueur lorsque DHE est utilisé chez des patients atteints d'une insuffisance rénale grave, sauf s'ils suivent un traitement par la dialyse. Dans ce cas, la dose doit être réduite. Si on envisage un traitement prolongé ou l'administration de doses excessives, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de prévenir l'apparition de complications vasculaires périphériques.

PRÉCAUTIONS

Dihydroergotamine (DHE) est indiqué uniquement dans le traitement des crises migraineuses aiguës, et non à titre préventif.

Interactions médicamenteuses :

Bien qu'aucune étude officielle n'ait été réalisée à ce sujet, l'emploi concomitant de contraceptifs oraux chez la femme ne semble pas influencer sur le sort de Dihydroergotamine (DHE).

Dihydroergotamine (DHE) ne doit pas être utilisé en concomitance avec un vasoconstricteur, une telle association pouvant accentuer la hausse de la tension artérielle.

L'utilisation concomitante d'agents vasoconstricteurs, notamment l'ergotamine ou d'autres alcaloïdes de l'ergot, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et la nicotine, peut accroître le risque de vasoconstriction. Comme les effets angiospastiques pourraient, en théorie, se révéler cumulatifs, on ne doit pas administrer du sumatriptan moins de 24 heures après la prise de Dihydroergotamine (DHE). De façon réciproque, le Dihydroergotamine (DHE) peut être pris six heures après l'administration de sumatriptan.

Selon certains rapports, le propranolol pourrait potentialiser l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine en raison d'un effet synergique sur l'inhibition β -adrénergique. Cependant, lors d'un essai clinique restreint (n=8), aucun problème d'innocuité ne s'est manifesté par suite de l'administration de Dihydroergotamine (DHE) à des personnes recevant du propranolol. La prudence est de rigueur chez les patients atteints de vasculopathie périphérique qui reçoivent un bêta-bloquant en association avec de la dihydroergotamine.

Inhibiteurs du CYP 3A4 (*voir également les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE*) :

On doit éviter d'employer Dihydroergotamine (DHE) en concomitance avec des inhibiteurs du CYP 3A, tels que les antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), des inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (ex. : ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), ou d'antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, itraconazole, voriconazole) (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***), étant donné le risque d'exposition accrue à la dihydroergotamine et d'intoxication par l'ergot (spasme vasculaire et ischémie des extrémités et d'autres tissus). On a également constaté que la dihydroergotamine exerce un effet inhibiteur sur le CYP 3A. Aucune interaction pharmacocinétique impliquant les autres isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ n'est connue à ce jour.

De la faiblesse, de l'hyperréflexie et un manque de coordination ont été signalés en de rares occasions par suite de l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs 5-HT₁ et d'inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (par exemple, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline). On n'a toutefois fait état d'aucun rapport spontané d'interaction médicamenteuse entre ces derniers et Dihydroergotamine (DHE) en injection.

Grossesse : (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

Allaitement :

Il est probable que la dihydroergotamine passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas à quelle concentration. On sait toutefois que l'ergotamine passe dans le lait maternel et peut entraîner des vomissements, de la diarrhée, un pouls faible et une tension artérielle instable chez le nourrisson.

En raison du risque que ces réactions indésirables graves surviennent chez le nourrisson, les mères qui allaitent ne doivent pas utiliser Dihydroergotamine (DHE) (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

Usage pédiatrique :

L'innocuité et l'efficacité de Dihydroergotamine (DHE) (mésylate de dihydroergotamine) chez l'enfant n'ont pas été établies.

Complications fibreuses :

Les patients ayant une histoire de désordre fibreux induit par un médicament, tel la fibrose pleurale ou rétropéritonéale, devraient être surveillés avec prudence (*voir aussi la section **MISES EN GARDE** : Complications Fibreuses*).

Renseignements à l'intention du patient

Il ne faut pas dépasser la posologie recommandée de Dihydroergotamine (DHE) ni employer ce produit quotidiennement durant une longue période (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Des nausées et des vomissements (non liés à la migraine) peuvent survenir à l'occasion, mais ces effets sont moins fréquents et durent moins longtemps qu'après l'administration de tartrate d'ergotamine. Parmi les autres effets indésirables, notons des réactions d'hypersensibilité (ex. : éruption cutanée, œdème facial, urticaire et dyspnée), augmentation de la pression artérielle, étourdissements, douleurs abdominales et diarrhée. Les réactions suivantes ont également été signalées : sensation d'engourdissement et de fourmillements dans les doigts et les orteils, douleurs musculaires dans les extrémités, faiblesse dans les jambes, ischémie myocardique, tachycardie ou bradycardie transitoire, oedème localisé et démangeaisons. Quelques cas extrêmement rares d'infarctus du myocarde et d'accident cérébrovasculaire ont aussi été rapportés après la mise en marché du produit, bien que la causalité n'a pas été établie.

On a observé des modifications fibreuses, notamment pleurales et rétropéritonéales, chez quelques patients ayant reçu de la dihydroergotamine par voie orale pendant plusieurs années sans interruption. Des complications fibreuses ont été signalées en association avec l'emploi prolongé de mésylate de dihydroergotamine injectable (*voir la section **MISES EN GARDE** : Complications fibreuses*).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes qui se manifestent en cas de surdosage de dihydroergotamine sont les suivants : nausées, vomissements; somnolence; confusion; tachycardie; étourdissements; engourdissement, fourmillements et douleur dans les extrémités causés par de l'ischémie; coma.

Le traitement du surdosage est symptomatique, et le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Ce traitement consiste à interrompre l'emploi du médicament, à faire une application locale de chaleur sur les régions affectées et à prodiguer des soins infirmiers afin de prévenir une atteinte tissulaire. S'il se produit un vasospasme grave, il est conseillé d'administrer des vasodilatateurs comme le nitroprussiate de sodium.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On obtient un résultat optimal en déterminant, au cours de plusieurs céphalées, la dose minimale efficace qui doit être administrée chez chaque patient; par la suite, cette dose doit être utilisée au début de chaque crise.

L'effet commence à se manifester en 15 à 30 minutes suivant l'administration intramusculaire et persiste durant 3 à 4 heures. Pour obtenir un effet maximal, il peut être nécessaire de répéter la dose à intervalles d'une heure jusqu'à concurrence de 3 mL.

La dose hebdomadaire totale ne doit pas dépasser 6 mL (6 mg).

On peut envisager l'administration d'un antiémétique avant le traitement lorsque DHE est administré par voie intraveineuse.

Crise migraineuse aiguë :

Une dose de 1 mL (1 mg) en injection intramusculaire ou sous-cutanée dès les premiers signes d'une céphalée; dans les cas rebelles, une deuxième dose de 1 mL peut être administrée après 30 à 60 minutes. Ne pas dépasser 3 mL par crise ou par jour.

Pour l'obtention d'un effet plus rapide, la voie intraveineuse peut être employée : une dose de 1 mL (1 mg) en **injection intraveineuse lente** au début de la crise, suivie d'une dose de 1 mL (1 mg) une heure plus tard, s'il y a lieu. Ne pas dépasser 2 mL (2 mg) par crise migraineuse.

Céphalée vasculaire de Horton (maladie de Horton) :

Administrer 0,5 mL (0,5 mg) en injection intraveineuse lente.

pH en solution = 4,4 à 5,4.

La fusion du mésylate de dihydroergotamine a lieu entre 220 °C et 240 °C et s'accompagne d'une forte décomposition.

Composition des ampoules Dihydroergotamine (DHE):

Chaque ampoule Dihydroergotamine (DHE) de 1 mL contient :

Mésylate de dihydroergotamine	1 mg
Éthanol à 94 % p/p	47 mg
Glycérol	150 mg
Eau pour injection q.s.	1 mL

Conservation :

Garder à l'abri de la lumière à une température inférieure à 25 °C. Si la solution se décolore, ne pas l'employer.

PRÉSENTATION

Boîtes de 5 ampoules de 1 mL chacune.

REFERENCES

1. Briggs GG, Freeman RK and Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD; 1998: 389-393.
2. Dresser GK, Spence JD, and Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical Pharmacokinetics* 38 (1): 41-57.
3. Malaty L.I., Kuper J.J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Safety* 1999; 20 (2): 147-169.
4. Pea F., Furlanut M.. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit - Focus on drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40 (11): 833-868.
5. Peyronneau M.A., Delaforge M., Riviere R., Renaud J.P., Mansuy D. High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem.* 1994; 223 (3): 947-56.
6. Venkatakrisnan K., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism - Clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 38 (2): 111- 180.