

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OXIZOLE®
(nitrate d'oxiconazole)

Crème 1%

AGENT ANTIFONGIQUE TOPIQUE

Valeo Pharma Inc.
16667 boul. Hymus
Kirkland, Qué.
H9H 4R9

Date de Préparation
15 janvier 2004

089170

OXIZOLE®

(nitrate d'oxiconazole)

Crème à 1%

Teneur exprimée en oxiconazole base

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

AGENT ANTIFONGIQUE TOPIQUE

ACTIVITÉ ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le nitrate d'oxiconazole est un dérivé de l'imidazole possédant un large spectre d'activité antifongique due principalement à l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol qui est critique pour l'intégrité de la membrane cellulaire. Il possède une activité fongicide et fongistatique *in vitro* pour un grand nombre de champignons pathogènes incluant les dermatophytes et les levures suivants : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, and *Malassezia furfur*.

On a démontré que cinq heures après une application de 2.5 mg/cm² de crème de nitrate d'oxiconazole sur une peau humaine, la concentration de nitrate d'oxiconazole était de 16.2 µmol dans l'épiderme, 3.64 µmol dans le corium supérieur et 1.29 µmol dans le corium inférieur. L'absorption systémique du nitrate d'oxiconazole semble faible. On a retrouvé moins de 0.3% de la dose appliquée dans l'urine de sujets

volontaires jusqu'à cinq jours suivant l'application. Les fécès n'ont pas été analysées pour rechercher le médicament et on ne sait pas si l'absorption est supérieure à celle estimée pour l'urine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La Crème OXIZOLE (nitrate d'oxiconazole) est indiquée pour le traitement topique du pied d'athlète (tinea pedis) causé par *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* or *Epidermophyton floccosum*.

CONTRE -INDICATIONS

La Crème OXIZOLE (nitrate d'oxiconazole) est contre-indiquée chez les individus qui ont une hypersensibilité reconnue envers l'oxiconazole ou ses dérivés.

MISES EN GARDES

La Crème OXIZOLE (nitrate d'oxiconazole) est conçue pour usage externe seulement non pas pour un usage ophtalmique ou intra-vaginal.

PRÉCAUTIONS

Générales: Si une hypersensibilisation cutanée se développe, on doit interrompre l'administration topique et instituer le traitement approprié tel que requis.

Usage pendant la grossesse

Des études sur la reproduction effectuées chez les lapins, les rats et les souris à des posologies orales de 100, 150 et 200 mg/kg/jour respectivement n'ont révélé aucune évidence de lésion sur le foetus causé par le nitrate d'oxiconazole. Cependant, il

n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Étant donné que les recherches sur la reproduction animale ne sont pas toujours garantes de la réponse humaine, la préparation d'OXIZOLE ne peut pas être administrée durant la grossesse à moins que les avantages attendus justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Usage pendant l'allaitement

Puisque l'oxiconazole est excrété dans le lait humain, on doit user de prudence quand le médicament est utilisé chez la femme qui allaite. Bien que les données concernant les concentrations d'oxiconazole dans le lait humain ne soient pas disponibles, lors de l'administration sous-cutanée de 5 mg/kg à des rates on a décelé un rapport lait : plasma de l'ordre 3.0 à 8.0 après 1.5 à 12 heures.

RÉACTIONS SECONDAIRES INDÉSIRABLES

Au cours des essais cliniques, 37 (4.2%) des 879 patients traités avec la crème à 1% de nitrate d'oxiconazole ont rapporté des effets secondaires indésirables liés au médicament, incluant le prurit (1.6%), une sensation de brûlure (1.4%), de l'irritation (0.5%), de l'érythème, un picotement et des dermatites de contact de nature allergique (0.2% chacun) et aussi une folliculite, des fissures, de la macération eczémateuse et des nodules (0.1% chacun).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Jusqu'à maintenant, il n'y a pas eu de rapport de surdosage aigu par le nitrate d'oxiconazole chez l'humain.

Symptômes:

Les études sur l'animal ont démontré que le nitrate d'oxiconazole était un dépresseur du système nerveux central et un irritant pour les tissus lorsqu'il était administré par la voie orale ou parentérale.

Traitement:

En cas d'ingestion accidentelle, on doit considérer faire un lavage gastrique, autrement le traitement doit être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

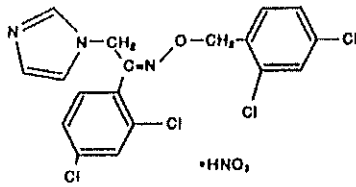
Chez les patients souffrant de tinea pedis la Crème OXIZOLE (nitrate d'oxiconazole) devrait être appliquée pour couvrir la région affectée ainsi que sur les régions avoisinantes deux fois par jour (le matin et le soir). Le médicament doit être massé doucement sur la peau. Le tinea pedis doit être traité pendant un mois pour réduire la possibilité de rechute. Si le patient ne démontre pas d'amélioration après la période de traitement, on doit reviser le diagnostic.

INFORMATION PHARMACEUTIQUEIngrédient actif

Nom propre: Nitrate d'oxiconazole

Nom chimique: 2',4'-dichloro-2-imidazole-1-ylacetophenone (Z[0-2,4-dichlorobenzyl)oxime] mono-nitrate.

Structure:



Formule moléculaire: $C_{18}H_{13}ON_3Cl_4HNO_3$

Poids moléculaire: 492.16

Description

Le nitrate d'oxiconazole se présente comme une poudre fine blanche pratiquement inodore. Il est soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'acétone et très peu soluble dans l'eau.

pKa \approx 6.2

Point de fusion: 137 à 143°C avec décomposition.

Composition

LA CRÈME OXIZOLE renferme 10 mg/g d'oxiconazole (sous forme de nitrate d'oxiconazole) dans une base de crème opaque blanche ou blanchâtre contenant de l'eau purifiée, de la gelée de pétrole blanche, de l'alcool stéarylique, du propylène glycol, du polysorbate 60, de l'alcool cétylique et le l'acide benzoïque 0.2% comme agent de conservation.

Entreposage:

Conserver la Crème OXIZOLE entre 15°C et 30°C.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Crème OXIZOLE 1%: Échantillons 2g, et tubes de 15g, 30g et 60g contenant 10 mg/g d'oxiconazole (sous forme de nitrate d'oxiconazole) dans une base de crème opaque blanche.

INFORMATION POUR LE CONSOMMATEUR

CRÈME OXIZOLE

OXIZOLE (nitrate d'oxiconazole)

La Crème Oxizole est un médicament indiqué dans le traitement du pied d'athlète (tinea pedis). L'ingrédient actif d'OXIZOLE est le nitrate d'oxiconazole qui est un agent antifongique à large spectre.

Mode d'emploi

1. Avant d'appliquer la Crème OXIZOLE on doit bien nettoyer les régions affectées avec un savon doux (comme le Savon Oilatum®) et de l'eau et assécher délicatement.
2. Appliquer la Crème OXIZOLE pour couvrir la région affectée et les régions avoisinantes deux fois par jour le matin et le soir. Masser doucement le médicament sur la peau. Si le médicament est employé pour le traitement du pied d'athlète, on doit faire attention aux espaces entre les orteils, porter des souliers bien aérés et des chaussettes de coton.

3. On doit bien se laver les mains après une application.
4. Pour le traitement du pied d'athlète, la Crème OXIZOLE doit être employée pendant un mois.
5. Employer la Crème OXIZOLE pendant toute la durée du traitement même si les symptômes ont disparus. Ceci assurera la guérison et diminuera la possibilité de rechute.
6. Lors du traitement du pied d'athlète, si aucun effet ou aucune amélioration sont notés après 4 semaines, consulter votre médecin pour faire reviser le diagnostic.

Précautions

1. La Crème OXIZOLE doit être employée pour un traitement d'une durée maximale de 4 semaines consécutives.
2. Si une irritation ou une hypersensibilité se présente avec l'usage de la Crème OXIZOLE on doit interrompre le traitement et consulter un médecin.
3. Aviser le médecin, si le site de l'application montre les signes d'irritation accrue. (Rougeurs, démangeaisons, brûlures, inflammation ou suintement).
4. Eviter l'emploi de bandages ou d'enveloppes sur les régions du corps où sont appliquée la Crème OXIZOLE sauf sur la recommandation contraire du médecin.
5. La Crème OXIZOLE doit être maintenue loin des yeux, du nez, de la bouche et des autres membranes muqueuses. Si un contact avec les yeux survient, rincer abondamment avec de l'eau.
6. Ne pas utiliser la Crème OXIZOLE pour des infections du cuir chevelu ou des ongles.

Utilisation durant la grossesse:

La préparation d'OXIZOLE ne doit pas être utilisée durant la grossesse sauf sur la recommandation du médecin.

Utilisation chez les femmes qui allaitent:

La préparation d'OXIZOLE ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent, sauf sur la recommandation du médecin.

Usage pédiatrique:

La préparation d'OXIZOLE ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans sauf sur la recommandation du médecin.

Note: Conserver la Crème OXIZOLE entre 15°C et 30°C.

MISE EN GARDE

La Crème OXIZOLE est conçue pour l'usage externe seulement, et non pour un usage ophtalmique ou intra-vaginal.

MICROBIOLOGIE

L'activité fongicide de l'oxiconazole résulte principalement de l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol qui est essentielle pour assurer l'intégrité de la membrane cytoplasmique. Il possède une activité *in vitro* contre une vaste gamme d'organismes.

In vitro, l'oxiconazole est actif contre plusieurs souches cliniques isolées des organismes dermatophytes suivants: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ou *Epidermophyton floccosum*.

L'oxiconazole a aussi démontré *in vitro* une activité contre les microorganismes suivants bien que l'efficacité clinique n'ait pas été établie: *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, et *Malassezia furfur*.

L'oxiconazole a démontré un large spectre d'activité. Il y a eu un large éventail d'activité contre les levures (0.001 mg/L) tandis que l'activité générale était remarquée contre le *cryptococcus neoformans* (CIM moyenne = 0.025 mg/L). Les champignons dermiques ont semblé être les organismes les plus sensibles au nitrate d'oxiconazole (éventail de CIM entre 0.001 - 0.01 mg/L) tandis que la plupart des autres espèces de moisissures et de dermatophytes avaient de faibles valeurs de CIM, spécialement les souches d'importance médicales de *Tricophyton mentagrophytes* (CIM = 0.8 mg/L) et le *Trichophyton rubrum* (CIM=0.16 mg/L).

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Les recherches sur les animaux ont démontré que le nitrate d'oxiconazole possédait une efficacité pharmacologique minimale même à des posologies élevées. Chez la souris, des posologies orales de 1000 mg/kg diminuaient la motilité et la coordination motrice; on a aussi remarqué des symptômes légers de dépression du système

nerveux central. On n'a pas observé d'effets sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire. On a observé un faible effet antidiurétique à des posologies élevées (250 mg/kg per os ; 100 mg/kg ip). Il y a eu un prolongement relié à la posologie, du temps de sommeil induit par l'hexobarbital chez la souris après l'administration orale d'oxiconazole.

Pharmacologie chez l'humain

Deux essais cliniques menés chez des patients manifestant des symptômes aigus de tinea pedis ont montré que 78% des sujets traités avec la Crème OXIZOLE appliquée une ou deux fois par jour manifestaient une guérison de l'infestation mycologique comparativement à 33% des patients traités avec une crème placebo. On a estimé que la guérison de l'infestation mycologique était acquise lorsque les lectures des tests de KOH et les cultures donnaient des résultats négatifs. Deux semaines après la fin du traitement, 43% et 52% des patients traités avec la Crème OXIZOLE une ou deux fois par jour respectivement étaient cliniquement guéris contrairement à seulement 14% des patients traités avec le véhicule (valeur $p \leq 0.038$). Une guérison clinique était estimée lorsque l'infestation mycologique était acquise et que les résultats cliniques étaient de bons à excellents.

SENSIBILITÉ IN-VITRO DE 121

ISOLATS CLINIQUES DE MICROORGANISMES ENVERS L'OXICONAZOLE

Micro-organismes	Nombre d' Isolats	% CUMULATIF DES ISOLATS INHIBÉS À LA CIM (mg/L)							
		≤0.06 3	0.125	0.25	0.5	1	2	4	≥8
<i>Epidermophyton floccosum</i>	10	100							
<i>Microsporum audouini</i>	16				12.5	93.7	100		
<i>Microsporum canis</i>	15			26.7	46.7	100			
<i>Microsporum gypsum</i>	10		20	20	30	60	100		
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	15		40	46.7	86.7	86.7	100		
<i>Trichophyton rubrum</i>	15	20	46.7	60	93.3	100			
<i>Trichophyton tonsurans</i>	15		80	100					
<i>Exophiala werneckii</i>	7	42.8	71.4	85.7	100				
<i>Malassezia furfur</i>	18	66.7			72.2		77.8	83.3	100

Concentrations fongostatiques d' oxiconazole sur un media solide de Casitone

Micro-organismes issus d'une collection de cultures	No. de Souches	Moyenne des CIM mg/L	(Variations des CIM) mg/L
Levures^b			
<i>Candida albicans</i>	65	11.12	(0.1-100)
<i>Candida tropicalis</i>	12	100	
<i>Candida krusei</i>	10	0.5	(0.03-1)
<i>Candida guilliermondii</i>	8	0.8	(0.3-1)
<i>Candida parapsilosis</i>	16	1	(0.03-10)
<i>Torulopsis glabrata</i>	15	3	(0.3-30)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	33	0.025	(0.001-0.3)
Moisissures^b			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	21	7.0	(3-10)
<i>Aspergillus niger</i>	9	0.66	(0.1-10)
<i>Aspergillus nidulans</i>	5	1.0	(0.3-3)
Dermatophytes^a			
<i>Epidermophyton floccosum</i>	--	0.063	--
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	21	0.8	(0.1-3)
<i>Trichophyton rubrum</i>	9	0.16	(0.03-1)
Dematiaceous fungi			
<i>Fonsecaea spp</i>	5	0.03	(0.001-0.01)
<i>Cladosporium spp</i>	4	0.003	(0.001-0.01)

^aCIM: Concentration inhibitrice minimale après 2-3 jours d'incubation à 37°C.

^bCIM: Concentration inhibitrice minimale après 7 jours d'incubation à 30°C.

REPRODUCTION ET TERATOGENICITÉ

Le nitrate d'oxiconazole n'a pas eu d'effet embryotoxique ou tératogénique à des posologies allant jusqu'à 15 mg/kg/jour chez les souris ou les rats et jusqu'à 100 mg/kg/jour chez les lapins. Des posologies plus élevées chez les souris et les rats ont donné une prolongation du temps de gestation et de parturition au moment de la naissance, une diminution de la viabilité post-natale et quelques morts intra-utérines. Cependant, on n'a observé aucune anomalie morphologique reliée à la médication et des traitements prolongés de l'appariement à la gestation et la lactation n'ont pas affecté la fertilité ou la performance de fertilité chez les générations F0 et F1. Le développement des générations F1 et F2 n'a pas été affecté par le traitement.

MUTAGÉNICITÉ

On a effectué une gamme étendue de recherches sur la génotoxicité avec le nitrate d'oxiconazole. Elles consistaient en des tests de mutation bactériologiques, des tests de mutation mammalienne *in vitro*, des tests cytogénétiques *in vitro* et *in vivo*. Ces tests ont démontré de façon constante l'absence de potentiel génotoxique du nitrate d'oxiconazole.

Toxicité aiguëVALEURS DE DL₅₀ POUR LE NITRATE D' OXICONAZOLE

Espèces (Souche)	Groupe Nombre	Route	DL₅₀ (mg/kg)	Symptômes
NMRI souris	10M/10F	IV	46-47.5	Ataxie, position ventrale ou latérale, tremblements, spasmes cloniques ou toniques.
Wistar rat	10M/10F	IV	45.5-56	Ataxie, position ventrale ou latérale, tremblements, spasmes cloniques ou toniques.
NMRI souris	10M	IP	460	Ataxie, position ventrale ou latérale, tremblements, spasmes cloniques hypersalivation et dyspnée.
Wistar rat	10M/10F	IP	680	Sédation, position ventrale ou latérale, ptosis, horripilation, hypersalivation et dyspnée.
NMRI souris	10M	Gavage	3850	Sédation, horripilation, ptosis, ataxie, spasmes clonique-tonique, hypersalivation.

CONFIDENTIEL

OXIMONFR REV A
2003.12.16

TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèces (Souche)	Groupe Nombre	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour (sauf si indiqué)	Durée	Formulation	Résultats
Souris NMRI	10M	IP	100 200 300 400	5 jrs	Suspension	DL ₅₀ = 240 mg/kg/jr
Souris NMRI	10M	Oral	1000 2000 3000 500EN 750EN 1000EN	5 jrs	Suspension	DL ₅₀ ca. 1500 mg/kg/jour pour nitrate d'oxiconazole; 920 mg/kg/jr pour nitrate d'éconazole (contrôle).
Lapin NZ Blanc	10M+10F	Dermique	0 250 500 1000	26 sem.	1% Crème	VSSEO=250 mg crème /kg/jr. Irritation locale répondant au niveau de posologie de 500 et 1000 mg/kj; les effets étaient réversibles. Légère acanthose et hyperkératose minime; l'effet était réversible après 4 semaines.

VSSEO = Valeur seuil; sans effet observable

CONFIDENTIEL

OXIMONFR REV A
2003.12.16

TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèces (Souche)	Groupe Nombre	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jr (sauf si indiquée)	Durée	Formulation	Résultats
Chien	2M+4F	IV	0	4 sem.	1% Solution	VSSEO = 1 mg/kg/jr. Dissociation des cellules hépatiques à 5 et 15 mg/kg/jr. Dommage local sévère causé par les injections SC
		IV	1	4 sem.		
		IV	5	2 sem.		
		†SC	5	2 sem.		
		IV	15	1 sem.		
		†SC	15	1 sem.		
		IV	15EN	1 sem.		
		†SC	15EN	1 sem.		
Chien	1M+1F	Dermique	0	28 jr	1% Onguent	Aucun effet local sur la peau.
			2 g/jr par épaule			
Chien	2M+4F	Orale	0	13 sem	Capsule	VSSEO = 25 mg/kg/jour; 150 mg/kg/jr augmentation du ALP, SGPT et SGOT, diminution du cholestérol, diminution du BWT ; diarrhée; stéatose hépatique.
			5			
			25			
			150			

CONFIDENTIEL

OXIMONFR REV A
2003.12.16

TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèces (Souche)	Groupe Nombre	Voie d'administration	Posologie mg/kg/jr (sauf si indiquée)	Durée	Formulation	Résultats
Rat Wistar	5M+5F	IP	50 100 200 300 400 500	5 jr	Suspension	LD50 = 265 mg/kg/da
Rat Wistar	20M+20F	Dermal	0 10 20 50 (1g/kg of 0%, 1%, 2%, 5% Cream to 10% surface area)	35 jr	1% Crème 2% Crème 5% Crème	NOEL = 1% crème. 2% & 5% crème à cause des irritations cutanés & hyperkeratose; 15% mortalité avec 5% crème. Pas d'effets sur le cycle estrus. Récupération complète après 35 jours.
Rat Wistar SLD SPF	20M+20F	SC	0 0.2 1 5 25	26 sem	Suspension	NOEL = 1 mg/kg/da. Effets sur l'utérus & cycle estrus.. Consommation alimentaire et masse corporelle réduite. Augmentation de la masse corporelle chez la femelle. D'autres effets variés dues à la formulation seulement.
Rat Fuellinsdorf	12M+12F	IP	0 5 10 25 25EN	6 sem	1% Solution	NOEL = 10mg/kg/da. Réduction à l'augmentation de la masse corporelle chez les mâles à 25 mg/kg/jr. Complications - Péritonite cause par l'injection IP du solvant.
Rat Fuellinsdorf	18M+18F	oral	0 5 35 250	13 sem	Nourriture	NOEL = 35 mg/kg/da. Masse corporelle réduite à 250 mg/kg/jr chez les males seulement, Masse du foie augmenté chez M&F sans changements histologiques ou biochimiques.

CONFIDENTIEL

OXIMONFR REV A
2003.12.16

RECHERCHES SPÉCIALES CHEZ L'HUMAIN

Phototoxicité

Le potentiel phototoxique d'une crème d'oxiconazole à 1% ainsi que de la crème seule à été vérifié chez dix volontaires sains adultes, deux femmes et huit hommes. Les crèmes ont été appliquées en portion de 0.1 mL sur des régions cutanées appariées choisies au hasard au milieu du dos de chaque sujet et recouverte de pansement occlusif. Après six heures, les pansements d'un côté du dos furent enlevés et les régions expérimentales furent immédiatement exposées à 20J/cm² de rayons ultraviolets de longue longueur d'onde (UVA) et à une lumière visible de forte intensité. Les sites de l'autre côté agissaient comme témoin et n'ont pas été irradiés. Les réactions furent mesurées immédiatement, 24 et 48 heures après l'irradiation.

Il n'y a pas eu de manifestation de phototoxicité ou de réactions inattendues envers aucune des crèmes. On peut conclure que ni la crème d'oxiconazole à 1% ni le véhicule seul ne possèdent un potentiel détectable de phototoxicité chez l'humain.

Photoallergénicité

L'expérience fut menée en utilisant une crème d'oxiconazole à 1% et le véhicule de la crème seul. Les crèmes de l'expérience furent appliquées au hasard sur des sites cutanés de 2 x 2 cm² choisis au hasard et conservées en place pendant 24 heures. Chaque pansement fut ensuite enlevé et le site immédiatement exposé à trois Doses Érythémales minimum (MED) émises par un simulateur. Cette séquence fut répétée 48 heures après et subséquemment ensuite sur les mêmes sites pour un total de 6 expositions au rythme de deux expositions par semaine.

Dix jours après la dernière exposition d'induction, les sujets étaient mis au défi par l'application de 0.1 g de crème d'oxiconazole à 1% et du véhicule de la crème seul sur de nouveaux sites cutanés sains pairés choisis au hasard sur le dos. Les sites ont été sous occlusion pendant 24 heures et les pansements ont été enlevés sur un côté et ces sites furent exposés à une radiation UVA de 4J/cm² et à un rayonnement visible de haute intensité d'un simulateur. Les sites de la région traitée non irradiée servaient de témoin tout comme les sites irradiés non traités. Tous les sites ont été évalués 48 et 72 heures après que les pansements aient été enlevés et l'exposition aux rayons terminée.

Vingt-sept des trente sujets ont complété l'étude. Trois sujets se sont retirés pour des raisons non reliées à l'expérience. Aucune réaction d'aucune sorte ne fut observée chez aucun des vingt-sept sujets qui ont complété l'expérience. Au moment du défi, aucune réaction envers ni l'une ni l'autre des crèmes ne fut observée.

On peut conclure que la crème d'oxiconazole à 1% ou la crème du véhicule seule ne possèdent pas de potentiel photo-allergénique pour les humains.

BIBLIOGRAPHIE

1. Polak A. Oxiconazole, a New Imidazole Derivative: Evaluation of Antifungal Activity in vitro and in vivo.
Arzneim-Forsch/Drug Res 1982; 32: 17-24
2. Hiratani T et al. Oxiconazole Nitrate, a New Imidazole-Antimycotic: Evaluation of Antifungal Activity in vitro (in Japanese).
Chemotherapy 1984; 32: 568-584.
3. Shadomy S et al. Further in vitro Studies with Oxiconazole Nitrate.
Diag. Microbial Infect. Dis. 1988; 9: 231-237.
4. Gebhart RJ et al. In vitro Susceptibility Studies with Oxiconazole (Ro 13-8996).
Chemotherapy 1984; 30: 244-247.
5. Yamaguchi H et al. Effect of Oxiconazole Nitrate, an Imidazole Antimycotic Agent, on the Morphology of Trichophyton Species observed by scanning electron microscopy (in Japanese)
Chemotherapy 1985; 33: 227-244.
6. Odds FC et al. Antifungal Relative Inhibition Factors: BAY 1-9139, Bifonazole, Butoconazole, Isoconazole, Itraconazole (R51211), Oxiconazole, Ro 14-4767/002, Sulconazole, Terconazole and Vibunazole (BAY N-7133) Compared in vitro with 9 Established Antifungal Agents.
J. Antimicrobial Chemotherapy 1984; 14: 105-114.
7. Polak-Wyss A et al. Effect of Oxiconazole and Ro 14-4767/002 on Sterol Pattern in Candida Albicans. Sabouraudia:
J. Med. & Vet. Mycol 1985; 23: 433-442.
8. Uchida K, Yamaguchi H. Oxiconazole Nitrate, a New Imidazole-Antimycotic: Evaluation of Antifungal Activity in vivo (in Japanese)
Chemotherapy 1984; 32: 585-601.
9. Polak A. Antifungal Activity of Four Antifungal Drugs in the Cutaneous Retention Time Test. Sabouraudia:
J. Med. & Vet. Mycol. 1984; 22: 501-503.
10. Gip L. Comparison of Oxiconazole (Ro 13-8996) and Econazole in Dermatomycoses.
Mykosen 1983; 27: 295-302.
11. Konzelmann M, Graber W. A Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Oxiconazole Cream in 100 Patients with Fungal Infections (in German).
Acta Therapeutica 1982; 8: 361-365.

12. Wagner W. Comparison of the Clinical Efficacy and Tolerability of Oxiconazole. One Dose versus Two Doses Daily. *Mykosen* 1986; 29: 280-284.
13. Ramelet AA, Walker-Nasir E. One Daily Application of Oxiconazole Cream is Sufficient for Treating Dermatomycoses. *Dermatologica* 1987; 175: 293-295.
14. Parissis N, Noutsis C, Koumantaki E, Stratigo J. Comparative Clinical Studies with Imidazolyl Derivative Ro 13-8996, Tolnaftate and Miconazole. *Current Chemotherapy and Immunotherapy. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence 1981, Volume II: 1025-1027.*
15. Ellis CN, Gammon WR, Goldfarb MT. et al A placebo-controlled evaluation of once-daily versus twice-daily oxiconazole nitrate (1%) cream in the treatment of tinea pedis. *Current Therapeutic Research* 1989; 46: 269-275.