

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CRÈME LOPROX[®]

(crème de ciclopirox olamine USP à 1 %)

LOTION LOPROX[®]

(lotion de ciclopirox olamine à 1 %)

Antifongique topique

Valeant Canada S.E.C.
4787 rue Levy
Montréal (Québec) H4R 2P9

Date de révision :
16 mars 2012

N° de contrôle de la préparation : 153416

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CRÈME LOPROX®

(crème de ciclopirox olamine USP à 1 %)

LOTION LOPROX®

(lotion de ciclopirox olamine à 1 %)

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Antifongique topique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le ciclopirox olamine est un antifongique de synthèse à large spectre qui inhibe la croissance des dermatophytes pathogènes, des levures et de *Malassezia furfur*. Le ciclopirox olamine exerce une activité fongicide *in vitro* contre les isolats de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* et *Candida albicans*.

Le mode d'action du ciclopirox olamine a été étudié surtout en présence de *Candida albicans*. Il semblerait que l'inhibition de la croissance ou la destruction des cellules fongiques par le ciclopirox olamine soit principalement causée par la déplétion cellulaire *in vitro* de certains substrats et/ou ions essentiels, et que ces effets soient attribuables au blocage de leur captation à partir du milieu.

Il n'existe aucune donnée concernant le mode d'action du ciclopirox olamine sur les dermatophytes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de LOPROX® (ciclopirox olamine), en crème ou en lotion, est indiqué pour le traitement topique des dermatites suivantes : *tinea pedis*, *tinea cruris* et *tinea corporis* attribuables à *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* ou *Microsporum canis*, ainsi que la candidose (moniliase) attribuable à *Candida albicans* et le *pityriasis versicolor* attribuable à *Malassezia furfur*.

L'application vaginale de LOPROX® (ciclopirox olamine), en crème ou en lotion, n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de LOPROX[®] (ciclopirox olamine), en crème ou en lotion, est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un ou à l'autre des ingrédients du produit.

MISES EN GARDE

LOPROX[®] (ciclopirox olamine), en crème ou en lotion, n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Si des signes de sensibilisation ou d'irritation chimique apparaissent pendant le traitement par la crème ou la lotion LOPROX[®] (ciclopirox olamine), il faut cesser d'utiliser le produit et instaurer un traitement approprié.

Emploi chez la femme enceinte

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez la souris, la rate, la lapine et la guenon (diverses voies d'administration) avec des doses au moins 10 fois supérieures à la dose utilisée par voie topique chez l'humain et n'ont révélé aucune preuve significative d'entrave à la fécondité ou de lésion causée au fœtus par le ciclopirox olamine. Toutefois, une plus grande fréquence d'absorption générale a été notée chez les rates du groupe ayant reçu 30 mg/kg de ciclopirox olamine par voie orale comparativement aux témoins. Aucune étude appropriée ou bien contrôlée n'a cependant été menée chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction effectuées chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ce médicament ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Emploi chez la femme qui allaite

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre la crème ou la lotion LOPROX[®] (ciclopirox olamine) à une femme qui allaite.

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de LOPROX[®] (ciclopirox olamine) chez les enfants de moins de 10 ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'emploi de LOPROX[®] (ciclopirox olamine), en crème ou en lotion, est bien toléré, la fréquence des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques étant faible. Ainsi, dans le cadre d'essais cliniques comparatifs réalisés avec la crème LOPROX[®], la fréquence des effets indésirables s'établissait à 0,4 %. Les effets indésirables se sont manifestés sous forme de prurit au point d'application et d'aggravation des signes et des symptômes cliniques. Des brûlures légères ou graves ont été observées dans quelques cas.

Les résultats d'un essai clinique comparatif, réalisé chez 89 patients traités par la lotion LOPROX[®] et chez 89 autres par l'excipient seul, ont révélé une faible fréquence d'effets indésirables. Ces derniers se sont manifestés sous forme de prurit chez 3 patients et de brûlure chez 1 patient.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas clinique de surdosage aigu, indépendamment de la voie d'administration, n'a été signalé lors de l'emploi de la crème ou de la lotion LOPROX[®] (ciclopirox olamine).

Des études sur la toxicité aiguë de la crème de ciclopirox olamine à 1 % ont été réalisées chez des rats adultes à qui on a administré des doses orales de 36 g/kg; elles n'ont pu mettre en évidence aucun signe de toxicité (voir la section TOXICOLOGIE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

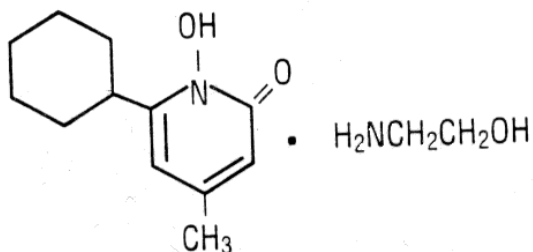
Appliquer en massant légèrement la crème ou la lotion LOPROX[®] (ciclopirox olamine) sur la région touchée et autour de celle-ci, 2 fois par jour (matin et soir), durant au moins 4 semaines. L'amélioration clinique et le soulagement du prurit et des autres symptômes surviennent généralement au cours de la première semaine de traitement. Si le patient ne montre aucune amélioration clinique après 2 semaines de traitement par LOPROX[®], il faut revoir le diagnostic. Chez les patients souffrant de *pityriasis versicolor*, les signes cliniques et mycologiques disparaissent généralement après 2 semaines de traitement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : ciclopirox olamine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₇NO₂.C₂H₇NO

Poids moléculaire : 268,36

Dénomination chimique : Composé (1:1) de la 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthylpyridin-2(1*H*)-one avec le 2-aminoéthanol

Description : Le ciclopirox olamine se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou jaune pâle, soluble dans le méthanol.

Formes posologiques

Composition : La crème LOPROX[®] contient du ciclopirox olamine USP dosé à 1 % ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide lactique USP, alcool benzylique NF, alcool cétylique NF, alcool myristique NF, alcool stéarylique NF, cocamide diéthanolamine, eau purifiée USP, huile minérale USP, monostéarate de sorbitane NF, octyl dodécanol NF et polysorbate 60 NF.

La lotion LOPROX[®] contient du ciclopirox olamine USP dosé à 1 % ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide lactique USP, alcool benzylique NF, alcool cétylique NF, alcool myristique NF, alcool stéarylique NF, cocoamide diéthanolamine, eau purifiée USP, huile minérale USP, monostéarate de sorbitane NF, octyl dodécanol NF et polysorbate 60 NF.

Le ciclopirox olamine est un médicament d'ordonnance de l'annexe F.

Présentation : La crème LOPROX[®] est offerte en tubes de 45 g.
La lotion LOPROX[®] est offerte en flacons de 60 mL.

Conservation : Conserver à une température ambiante, i.e. 15-30° C.

MICROBIOLOGIE

La meilleure description du ciclopirox olamine est celle d'un antifongique à large spectre possédant une importante activité antibactérienne. Il est aussi efficace contre plusieurs protozoaires.

Des études *in vitro* ont été effectuées sur la levure *Candida albicans*. Les paramètres étudiés comprenaient les effets possibles sur 1) la fragilité osmotique, 2) la respiration, 3) la captation et l'incorporation de la leucine et de l'adénine radioactives, et 4) la fuite ou l'efflux du K⁺ et d'autres substances intracellulaires. Ces études démontrent que l'activité fongitoxique du ciclopirox olamine semble être attribuable à l'inhibition de la captation des précurseurs de la synthèse macromoléculaire dans le milieu. En effet, la captation et l'accumulation de leucine dans le pool interne des cellules privées de nutriments ont été plus fortement inhibées que lors des synthèses protéiniques subséquentes. Le ciclopirox olamine s'est également révélé efficace pour modifier la perméabilité cellulaire, mais de plus fortes concentrations du médicament ont été nécessaires pour provoquer une fuite appréciable des constituants cellulaires, tels que les substances absorbant des longueurs d'onde de 260 nm, les substances sensibles au réactif de Folin et les ions potassium. La fragilité osmotique et la respiration endogène n'ont pratiquement pas été modifiées par le médicament. Ainsi, l'inhibition partielle de l'activité respiratoire des cellules de levure ou des mitochondries par des concentrations passablement élevées de ciclopirox peut s'expliquer par la diminution de la captation des substrats exogènes du milieu.

D'autres études portant sur le mécanisme de l'activité antifongique du ciclopirox olamine sur *Candida albicans* ont démontré que le ciclopirox olamine est fongicide pour les cultures en phase de croissance de *Candida albicans*. Cet effet ne s'était manifesté qu'après une certaine période de prolifération cellulaire et il variait selon la concentration du médicament. Des concentrations voisines de la CMI ont inhibé de façon significative, bien qu'à des degrés variables, la captation liée au glucose des acides aminés, du K⁺ et du phosphate par les cellules de *Candida albicans* privées de nutriments. D'après ces résultats, il semble que l'inhibition de la croissance ou la destruction des cellules fongiques par le ciclopirox olamine soit principalement attribuable à la déplétion intracellulaire de certains substrats et/ou ions essentiels, et que ces effets soient provoqués par le blocage de leur captation à partir du milieu.

Le spectre d'activité du ciclopirox olamine *in vitro* est le suivant :

<u>Micro-organisme</u>	<u>Concentration minimale inhibitrice – CMI µg/mL</u>
Champignons :	
Dermatophytes	0,98 – 3,9
Champignons lévuliformes	0,98 – 3,9
Moisissures	0,49 – 15,6
Actinomycétales	3,9 – 7,8
Bactéries :	
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5 – 15,6
<i>Streptococcus</i>	10,0 – 20,8
<i>Salmonella</i>	15,6 – 41,7
<i>Shigella</i>	10,4 – 20,8
<i>Aerobacter</i>	25,0 – 333,0
<i>Klebsiella pneumonia</i> FHB-50	25,0
<i>Proteus</i>	20,8 – 31,5
<i>Pasteurella</i>	7,8 – 12,5
<i>Corynebacterium</i>	20,8 – 25,0
<i>Listeria monocytogenes</i> FHB-90	15,6
<i>Erysipelothrix-rheusioopathiae</i> FHB-95	15,6
<i>Bacillus</i>	10,4 – 15,6
<i>Pseudomonas</i>	62,5 – 125,0
Protozoaires :	
<i>Entamoeba histolytica</i> (1 souche)	100
<i>Trichomonas vaginalis</i> (6 souches)	50

L'ajout d'une protéine au milieu a eu peu d'effets sur la CMI du ciclopirox olamine contre les germes pathogènes les plus pertinents. En outre, le pH et la quantité de micro-organismes inoculés n'ont pas altéré l'activité inhibitrice du ciclopirox olamine.

Études *in vivo*

Une solution de ciclopirox olamine à 1 % a été évaluée chez des cobayes en utilisant 4 germes pathogènes : *Trichophyton mentagrophytes* (HPV), *Trichophyton quincheanum* (Zch), *Trichophyton verrucosum* (Bay), *Microsporum canis* (559). Une inhibition marquée de l'infection a été observée. Des concentrations de ciclopirox olamine aussi faibles que 0,04 % ont fortement inhibé *Trichophyton mentagrophytes*.

On n'a observé aucune activité générale du ciclopirox olamine contre une variété de germes pathogènes chez les rongeurs et les chiens.

PHARMACOLOGIE

Études *in vitro*

Des études *in vitro*, réalisées à partir de lambeaux de peau congelés ou fraîchement prélevés de cadavres humains et porcins, ont montré que la pénétration de la lotion de ciclopirox olamine à 1 % dans les tissus était équivalente à celle de la crème de ciclopirox olamine à 1 %. Cette équivalence thérapeutique a également été confirmée par des études portant sur la trichophytose provoquée expérimentalement chez le cobaye et l'humain.

Études chez l'animal

Les études de pharmacologie générale portant sur l'administration de 80 mg/kg de ciclopirox olamine n'ont fait ressortir aucun effet sur le système nerveux central. Des tests ont confirmé l'absence de propriétés analgésiques ou anti-inflammatoires chez les rongeurs; le produit n'a en outre pas modifié la température corporelle du lapin. L'absence d'activité pharmacologique pertinente du ciclopirox olamine comme agent diurétique et *in vitro* dans l'iléon du cobaye a aussi été démontrée. L'administration d'une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés n'a entraîné que des modifications passagères de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et il n'y a eu aucune modification constante de la coagulation sanguine.

Il semble, d'après les études citées plus haut, que les effets pharmacologiques classiques exercés par le ciclopirox olamine sont très limités, voire inexistant, et que l'action principale de ce médicament se limite à une activité antifongique et antibactérienne.

Des études pharmacocinétiques portant sur l'absorption, la distribution tissulaire, la biotransformation et l'excrétion ont été menées chez le chien, le lapin et l'humain.

Le ciclopirox olamine marqué au ¹⁴C administré par voie orale à des chiens (15 mg/kg) a rapidement été absorbé et les concentrations sanguines maximales de 2 à 7,5 µg/mL ont été atteintes en 1,5 à 2 heures. Le médicament se retrouvait surtout dans les organes excréteurs. Après l'administration du médicament par voie intraveineuse, l'excrétion s'est faite en plusieurs phases et les demi-vies étaient de 1,5 minute, de 1 à 2 heures et de 8 à 13 heures.

Le médicament a été excrété dans une proportion de 95 % à 97 % dans les urines et les fèces. Après l'administration par voie orale et par voie intraveineuse, la proportion de la dose excrétée dans l'urine était respectivement de 35 % à 44 % et de 48 % à 57 %.

Après une application dorsale, le ciclopirox olamine marqué au ^{14}C a pénétré dans l'épiderme et les follicules de la peau du lapin. La couche cornée apparaît comme un réservoir à partir duquel de faibles quantités du médicament pénètrent continuellement dans les couches plus profondes de la peau.

Études chez l'humain

Études sur la peau de cadavres

Des études de pénétration cutanée, effectuées sur la peau de cadavres humains avec la crème de ciclopirox olamine à 1 % marquée par un élément radioactif, ont révélé la présence de 0,8 % et de 1,6 % de la dose dans la couche cornée de 1 heure et demie à 6 heures après l'application. Les concentrations dans le derme étaient encore de 10 à 15 fois plus élevées que les concentrations minimales inhibitrices.

Des études autoradiographiques de la peau de cadavres humains ont démontré que le ciclopirox olamine pénètre dans l'épiderme et les follicules pileux, dans le derme, les cheveux et les glandes sébacées, et qu'il forme un dépôt ou réservoir dans la couche cornée.

Pharmacologie clinique

Des études pharmacocinétiques¹ effectuées chez des sujets de sexe masculin, avec la crème de ciclopirox olamine à 1 % marquée par un élément radioactif, ont révélé que la dose était absorbée dans une proportion de 1,3 % en moyenne lorsqu'elle était appliquée localement sur le dos et recouverte d'un pansement occlusif, et que le temps de pénétration totale était de 6 heures. L'excrétion s'est faite par les reins et la demi-vie biologique a été de 1,7 heure. Deux jours plus tard, seulement 0,01 % de la dose appliquée était décelé dans l'urine.

L'épreuve de sensibilisation de Draize chez l'humain, l'étude de 21 jours sur le pouvoir irritant cumulatif, l'étude sur la phototoxicité et l'étude de Draize sur la phototoxicité effectuées auprès de 142 sujets en santé de sexe masculin n'ont montré aucune sensibilisation de contact de type hypersensibilité retardée, aucune irritation, phototoxicité ni photosensibilisation de contact attribuables à la crème de ciclopirox olamine à 1 %. Les ingrédients qui entrent dans la composition de la lotion de ciclopirox olamine à 1 % sont qualitativement équivalents à ceux qui entrent dans la composition de la crème de ciclopirox olamine à 1 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du ciclopirox olamine a été déterminée par voie orale chez la souris, le rat (adulte et nouveau-né) et le lapin, et par voie parentérale (sous-cutanée, intraveineuse et intrapéritonéale) chez la souris et le rat. Les DL₅₀ orale et sous-cutanée variaient entre 1700 et plus de 2500 mg/kg chez la souris et le rat adultes. La DL₅₀ intraveineuse variait de 71 à 79 mg/kg et la DL₅₀ intrapéritonéale allait de 83 à 172 mg/kg chez la souris et le rat adultes. Les principaux signes de toxicité générale comprenaient la respiration irrégulière et les convulsions cloniques. De la nécrose a été observée au point d'injection sous-cutanée. Chez le rat nouveau-né, la DL₅₀ intragastrique était de 445 mg/kg, tandis que la dose intrapéritonéale tolérée par le nouveau-né sans signe de toxicité était de 20 mg/kg. Une application topique unique de 5 mL d'une solution de ciclopirox olamine à 1 %, laissée en place pendant 24 heures, a été tolérée par le lapin sans effet toxique.

Toxicité chronique

La toxicité chronique et subaiguë du ciclopirox olamine a été étudiée chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien pendant des périodes variées et par différentes voies d'administration. Le rat et le chien ont toléré sans aucun effet des doses orales de 10 mg/kg de ciclopirox olamine administrées pendant 3 mois. Chez le chien, les doses orales de 30 mg/kg et plus ont entraîné des décès et des altérations dégénératives surtout cardiaques (nécrose des fibres myocardiques) et hépatiques (atrophie jaune aiguë du foie).

L'application dermique quotidienne de ciclopirox olamine en concentrations de 1 %, de 3 % ou de 10 % dans du polyéthylèneglycol 400 sur la peau intacte et abrasée de lapins durant 3 mois et à des chiens durant 6 mois n'a produit aucun effet toxique général. Les applications topiques ont cependant provoqué des changements cutanés liés à la dose et à la durée, dont un épaississement modéré à prononcé de la couche basale de l'épiderme, accompagné d'hyperkératose chez le lapin et de parakératose chez le chien, ainsi qu'une réaction inflammatoire chronique dans le derme. Les changements cutanés sont revenus à la normale après 4 à 6 semaines.

Lors d'une étude de 30 jours sur la tolérance dermique, effectuée sur la peau saine et abrasée de cobayes et de lapins, le ciclopirox olamine à 1 % et son excipient de crème aqueuse ont entraîné un certain épaississement de l'épiderme accompagné d'hyperkératose. La réaction était réversible en moins de 4 semaines.

Pouvoir carcinogène

Une étude de carcinogénicité a été effectuée chez la souris avec des concentrations de 1 % et de 5 % de ciclopirox olamine dans du polyéthylèneglycol 400 appliquées sur la peau intacte, 2 fois par semaine, durant 1 an, ces applications étant suivies d'une période

d'observation de 6 mois. Aucune tumeur n'a été observée chez les souris sur la zone d'application cutanée. La fréquence des néoplasmes a été similaire dans les groupes témoins.

Pouvoir mutagène

Le ciclopirox olamine est dépourvu de toute activité mutagène comme l'ont démontré plusieurs tests sur bactéries, de même que le test du micronoyau et le test du dominant létal chez la souris. Lors d'une batterie de tests de génotoxicité *in vitro* réalisés sur le ciclopirox (acide libre), les résultats de 1 essai se sont révélés positifs; les résultats positifs n'ont cependant pas été corroborés par les tests *in vivo*.

Reproduction et tératologie

Des études portant sur la reproduction et la tératologie ont été effectuées comme suit : fécondité et reproduction (volet I) chez le rat; tératologie (volet II) chez la souris, le rat, le lapin et le singe; et périnatalité et postnatalité (volet III) chez le rat. Les voies d'administration orale, sous-cutanée et dermique ont été utilisées. Les volets I et III des études menées chez des rates recevant des doses orales allant jusqu'à 5 mg/kg n'ont révélé aucun effet sur les divers paramètres maternels ou fœtaux. Des études tératologiques effectuées chez la souris, le rat, le lapin et le singe avec des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg, 30 mg/kg, 30 mg/kg ou 50 mg/kg respectivement, ou chez la souris et le rat avec des doses sous-cutanées allant jusqu'à 10 mg/kg n'ont révélé aucune malformation fœtale importante. Des modifications du squelette ont cependant été observées avec les doses plus élevées administrées par voie orale chez la rate et par voie sous-cutanée chez la souris. Des études tératologiques du derme effectuées chez le rat et le lapin et comportant des applications topiques de concentrations allant jusqu'à 10 % n'ont révélé aucune malformation fœtale importante. Toutefois, une certaine toxicité maternelle et fœtale a été observée chez les rates ayant reçu la dose la plus élevée (plus grande fréquence de résorption fœtale dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mg/kg par comparaison aux témoins).

Autres études

Un test de phototoxicité effectué chez des souris glabres n'a révélé aucune propriété phototoxique.

Une épreuve visant à établir le pouvoir irritant de la crème de ciclopirox olamine à 1% sur l'œil a démontré l'absence d'irritation chez le lapin. Lors d'épreuves similaires, le composé pur a été appliqué sous forme de poudre sèche et a entraîné une grave irritation oculaire. Lorsque le composé a été appliqué en solution dans l'eau, seule une légère irritation a été observée.

Des études portant sur la tolérance du ciclopirox olamine administré par voie vaginale à des chiennes, sous forme d'ovules à 2 % durant 2 semaines et sous forme de comprimés de 4 mg durant 5 semaines, n'ont montré aucun effet indésirable local ou général.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adam W, Peil HG, Savopoulos C, Vanderbeke O. Klinische ergebnisse mit dem antimykotikum ciclopiroxolamin. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1360-5.
2. Alpermann HG, Schuetz E. Zur pharmakologie und toxikologie von ciclopiroxolamin. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1328-32.
3. Azambuja RD. Clinical evaluation of ciclopirox cream in the treatment of superficial mycoses. *Rev Bra Med* 1980;37(7):386-90.
4. Dittmar W, Grau W, Raether W, et al. Microbiological laboratory studies with ciclopirox olamine. *Arzneimittel Forschung* 1981;31(II):1317-22.
5. Fredriksson J, Savopoulos C. Doppelblind vergleichstudie mit ciclopiroxolamin-creme und plazebo-creme bei dermatophytosen. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1376-8.
6. Kagawa S. Clinical evaluation of ciclopirox olamine cream on dermatophytosis and skin candidiasis. *Nishinohon J Derm* 1978;40(2):362-6.
7. Kellner HM, Arnold CG, Christ OE, Eckert HG, Herok I, Rupp W. Untersuchungen zur pharmakokinetik und biotransformation des antimykotikums ciclopiroxolamin bei tieren und beim menschen nach topischer und systemischer anwendung. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1337-53.
8. Matsumoto T, Urabe H. Clinical evaluation of antifungal agents on superficial candidiasis of the skin. Comparison of ciclopirox olamine cream with clotrimazole cream. *Nishinohon J Derm* 1978;40(2):345-50.
9. Mizukami K, Hayashi S, Omosu M, Morioka M. Subacute toxicity of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296) in rats. *Pharmacometrics* 1975;9(1):67-81.
10. Mizukami K, Hayashi S, Omosu M, Morioka M. Influence of the consecutive application of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296) to beagle dogs for 6 months. *Pharmacometrics* 1975;9(1):83-95.
11. Miyamoto M, Ohtsu M, Sugisaki T, Takayama K. Teratological studies of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanolamine salt (Hoe 296) in mice and rats. *Pharmacometrics* 1975;9(1):97-108.

12. Nishikawa T, Ikutami M, Hrada T. Clinical evaluation of ciclopirox olamine cream on cutaneous candidiasis. *Nishinohon J Derm* 1978;40(2):356-8.
13. Peil HG. Offene studie zur wirksamkeit und vertraeglichkeit von ciclopiroxolamin bei vulvovaginaler candidase. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1366-8.
14. Qadripur SA, Horn H, Hoehler T. Zur lokelwirksamkeit von ciclopiroxolamin bei nagelmykosen. *Arzneim-Forsch* 1981;31(II):1369-72.
15. Shimazaki T. Clinical evaluation of ciclopirox olamine cream on tinea cruris. *Nishinohon J Derm* 1978;40(2):351-5.
16. Shimazaki T. Clinical evaluation of ciclopirox olamine cream on superficial candidiasis. *Nishinohon J Derm* 1978;49(2):359-61.
17. Tarle SF. A comparative double-blind study with the cream preparations of ciclopirox and clotrimazol in the treatment of superficial mycoses. *Rev Bra Med* 1980;37:316-21.