

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrERFA HYDROQUINONE

Gel d'hydroquinone
Gel, 4 % p/p, pour usage externe

POUR USAGE EXTERNE SEULEMENT
Agent anti-hyperpigmentation

Searchlight Pharma Inc.
1600 Notre-Dame Ouest, suite 312
Montréal, QC
H3J 1M1

Date de préparation: 29 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 267166

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants.....	3
1.2 Personnes âgées.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS.....	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	3
3.1 Posologie recommandée et modification posologique.....	3
3.2 Administration.....	4
4 SURDOSAGE.....	4
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	4
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
6.1.1 Femmes enceintes.....	6
6.1.2 Allaitement	6
6.1.3 Enfants.....	7
6.1.4 Personnes âgées.....	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	7
7.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants).....	9
7.4 Effets indésirables rapportés après la commercialisation.....	9
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
8.1 Aperçu.....	9
8.2 Interactions médicament-médicament	9
9 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
9.1 Mode d’action.....	9
9.2 Pharmacodynamique	10
9.3 Pharmacocinétique	10
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	11
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
13 ESSAIS CLINIQUES	12
13.1 Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude	13
13.2 Résultats de l’étude.....	14
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	14
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ERFA HYDROQUINONE est indiqué pour : le traitement à court terme de troubles d'hyperpigmentation cutanée tels que le masque de grossesse, le mélasme, les taches brunes, les taches de vieillissement, les taches de rousseur, les lentigines séniles/solaires et l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

- Utiliser une protection UV (écran solaire et/ou vêtements protecteurs). Voir **Mises en garde et précautions**.
- Si aucune diminution de la pigmentation n'est observée en 8 à 12 semaines de traitement (3 semaines pour le mélasme), interrompre le traitement et examiner la peau hyperpigmentée pour détecter des troubles potentiellement plus sérieux. Voir **Mises en garde et précautions**.
- Examiner minutieusement la peau hyperpigmentée pour détecter la présence de lésions malignes.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée appropriée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

ERFA HYDROQUINONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce produit ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir **Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**.

On ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de l'utilisation d'hydroquinone topique pendant la grossesse ou chez les enfants.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Tester la sensibilité de la peau avant usage :

Appliquer une petite quantité de gel sur une surface de peau intacte pour vérifier l'apparition d'irritation dans les 24 heures suivantes. Une rougeur mineure ne constitue pas nécessairement une contre-indication, mais il faut interrompre le traitement en cas de démangeaison, d'inflammation excessive ou de formation de vésicules.

Dosage :

Appliquer ERFA HYDROQUINONE sur les zones affectées et bien faire pénétrer, deux fois par jour le matin et au coucher, ou selon les directives d'un médecin. Si aucune amélioration n'est observée après 2

mois de traitement (après 3 semaines pour le mélasme), interrompre le traitement avec ERFA HYDROQUINONE et réexaminer la peau pour détecter des troubles potentiellement plus sérieux.

On ne doit pas employer le gel d'hydroquinone comme traitement d'entretien pendant plus de 2 ou 3 mois. Utiliser une protection UV (écran solaire FPS > 30 (UVA et UVB) et/ou des vêtements protecteurs). Voir **Mises en garde et précautions**.

L'emploi de produits à base d'hydroquinone sur les zones paranasales et infraorbitales augmente le risque d'irritation. Cesser d'employer en cas d'irritation légère persistante, ou d'irritation ou d'éruption grave.

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (Voir 1.1 Enfants)

3.2 Administration

Pour usage topique seulement. Non destiné à un usage oral, ophtalmique ou intravaginal.

4 SURDOSAGE

On a signalé que l'ingestion de grandes doses aiguës de mélanges contenant de l'hydroquinone, de façon accidentelle ou dans une intention suicidaire (≥ 1 g d'hydroquinone), provoquait des signes de perturbation aiguë du SNC tels que des tremblements, des étourdissements, des contractions musculaires, des maux de tête et du delirium, en plus d'acouphènes, nausées, difficultés respiratoires, convulsions et évanouissements. En cas d'ingestion de surdoses d'hydroquinone, traiter selon les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ERFA HYDROQUINONE est un gel transparent à l'odeur caractéristique. Un gramme d'ERFA HYDROQUINONE renferme 40 mg d'hydroquinone. **L'unité de conditionnement (tube) contient 30 g d'hydroquinone gel 4 %**. Excipients : éthanol 96 %, acide glycolique, propylène glycol, polyquaternium-10, hydroxyde d'ammonium, acide citrique anhydre, métabisulfite de sodium, sulfite de sodium anhydre, édétate disodique, butylhydroxytoluène et eau purifiée.

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Topique	Gel d'hydroquinone 4 % p/p	Acide citrique anhydre, acide glycolique, butylhydroxytoluène, eau purifiée, édétate disodique, éthanol 96 %, hydroxyde d'ammonium, métabisulfite de sodium, polyquaternium-10, propylène glycol, sulfite de sodium anhydre.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'emploi continu d'hydroquinone peut provoquer une ochromose exogène (hyperpigmentation progressive asymptomatique caractérisée par une pigmentation gris-bleu ou bleu-noir de la peau, de l'érythème et des papules sur les zones de peau traitée exposées au soleil). Dans les cas graves, l'ochromose peut avoir des effets défigurants. Cesser le traitement immédiatement si une hyperpigmentation se développe. Pour diminuer le risque d'ochromose exogène, ne pas utiliser d'hydroquinone en concomitance avec des médicaments photosensibilisants (e.g., médicaments antipaludiques, résorcinol, phénol ou injections de quinine).

L'hydroquinone employée pendant une période relativement prolongée peut causer une leucodermie. La leucodermie est quasiment irréversible puisque les mélanocytes sont détruits, laissant des taches blanches sur la peau. Elle pourrait masquer d'autres lésions cutanées, y compris des lésions malignes.

Généralités

L'hydroquinone est un agent de décoloration de la peau pouvant causer des effets cosmétiques indésirables. Le médecin devrait connaître les conditions d'utilisation de l'hydroquinone pour une application sur la peau avant de prescrire. Le médecin doit examiner les lésions cutanées avant de prescrire le médicament afin d'exclure la présence de lésions cutanées malignes.

Utiliser une protection UV (écran solaire et/ou vêtements protecteurs) afin d'éviter la repigmentation. En cas d'hyperpigmentation ou de dépigmentation pendant le traitement, interrompre immédiatement le traitement. Appliquer l'hydroquinone uniquement sur de petites surfaces corporelles. Ne pas l'appliquer sur une peau abîmée, les muqueuses ou près des yeux; en cas de contact, rincer à fond avec de l'eau.

Si aucune amélioration n'est observée après 2 ou 3 mois de traitement (après 3 semaines pour le mélasme), interrompre le traitement avec ERFA HYDROQUINONE et réexaminer la peau pour détecter des troubles potentiellement plus sérieux.

ERFA HYDROQUINONE renferme de l'acide glycolique et de l'acide citrique, qui sont des acides alpha-hydroxylés (AHA) pouvant augmenter la sensibilité de la peau au soleil, et particulièrement la possibilité de coup de soleil. Avant de s'exposer au soleil, on recommande aux utilisateurs d'employer un écran solaire sur les surfaces où des AHA ont été appliqués. Le contact du produit avec la peau doit être de fréquence et de durée limitées. Voir **Mises en garde et précautions – Système immunitaire**.

ERFA HYDROQUINONE renferme du métabisulfite de sodium, lequel peut causer des réactions de type allergique y compris des symptômes anaphylactiques et des épisodes d'asthme ou mettant la vie en danger. On rapporte plus fréquemment une sensibilité aux sulfites chez les sujets asthmatiques.

Ce médicament peut causer des réactions cutanées locales (comme une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses puisqu'il renferme du butylhydroxytoluène. Voir **Mises en garde et précautions – Système immunitaire**.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénicité chez les animaux ont révélé un certain potentiel carcinogène de l'exposition à long terme à l'hydroquinone. Des études publiées ont démontré que l'hydroquinone est un mutagène et un clastogène. Voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

L'application dermique d'hydroquinone a été associée à une malignité cutanée (carcinome squameux à cellules fusiformes) dans certains cas signalés dans la documentation. On ignore si l'hydroquinone était

un pro-carcinogène ou si la malignité était due à la suppression de l'effet photo-protecteur naturel de la mélanine.

On doit faire preuve de prudence dans l'utilisation de produits contenant de l'hydroquinone chez les patients qui ont des antécédents de cancer, ou qui sont à risque d'en développer un. Une surveillance étroite doit être envisagée.

Système immunitaire

Renferme du métabisulfite de sodium, un sulfite pouvant causer des réactions de type allergique y compris des symptômes anaphylactiques et des épisodes d'asthme, ou des épisodes d'asthme moins sévères chez certaines personnes sensibles. La prévalence globale de sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue et probablement faible. On observe plus fréquemment une sensibilité aux sulfites chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Une dermatite de contact allergique peut survenir. En cas de dermatite de contact signalée ou soupçonnée, interrompre immédiatement le traitement avec ERFA HYDROQUINONE. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables.**)

Santé sexuelle

Reproduction et fertilité

Une étude sur deux générations a révélé que l'administration orale d'hydroquinone n'a produit aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogénique chez les rats, ni d'effets indésirables significatifs sur la reproduction. Chez les lapins, divers effets tératogéniques/sur la reproduction liés au traitement ont été observés à des doses élevées. (Voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Aucune étude sur la reproduction chez les animaux n'a été menée avec l'hydroquinone topique. On ignore également si l'hydroquinone topique peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut affecter la capacité de reproduction. On ne doit donner de l'hydroquinone topique à une femme enceinte que si elle est nettement indiquée.

Peau

Ce produit renferme de l'acide glycolique et de l'acide citrique, qui sont des acides alpha-hydroxylés (AHA) pouvant augmenter la sensibilité de la peau au soleil, et particulièrement la possibilité de coup de soleil. Avant de s'exposer au soleil, on recommande aux utilisateurs d'employer un écran solaire sur les surfaces où des AHA ont été appliqués. Le contact du produit avec la peau doit être de fréquence et de durée limitées. Ce médicament peut causer une irritation cutanée locale puisqu'il contient du propylène glycol. Ce médicament peut causer des réactions cutanées locales (comme une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses puisqu'il renferme du butylhydroxytoluène.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de l'utilisation d'hydroquinone topique pendant la grossesse. On ne doit donner de l'hydroquinone topique à une femme enceinte que si les avantages du traitement l'emportent sur les risques apparents.

6.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de l'utilisation d'hydroquinone topique pendant l'allaitement. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de

nombreux autres médicaments le sont, on devrait éviter d'utiliser ERFA HYDROQUINONE pendant l'allaitement.

6.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

ERFA HYDROQUINONE n'a pas fait l'objet d'études suffisantes chez les personnes âgées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés chez 559 patients traités principalement pour un mélasme avec diverses formulations de crème à base d'hydroquinone (2 % ou 4 %) dans des essais cliniques publiés d'une durée variable (la plupart d'une durée de 12 semaines) étaient les suivants : irritation locale, érythème, éruptions prurigineuses, picotements, fourmillements, sensation de brûlure et prurit au site d'administration. Ces effets étaient le plus souvent d'intensité légère. Une dermatite de contact a été rapportée chez trois patients, et un patient a présenté un test épicutané de sensibilité positif.

Les déclarations spontanées d'effets indésirables au Canada pour les produits cutanés topiques contenant de l'hydroquinone comprennent les événements suivants : dermatite de contact, sensation de brûlure, décoloration/hyperpigmentation de la peau, éruptions cutanées, éruptions graves, brûlure chimique, cicatrices, médicament inefficace, érythème grave et néoplasme bénin de la peau.

L'emploi à long terme d'hydroquinone peut provoquer une ochronose ou une leucodermie (voir **Mises en garde et précautions**).

Réactions de sensibilité aux sulfites : les sulfites peuvent causer des réactions de type allergique (y compris des réactions anaphylactiques ou mettant la vie en danger et des épisodes d'asthme) chez certains individus sensibles. Voir **Mises en garde et précautions**.

Ce produit renferme de l'acide glycolique et de l'acide citrique, qui sont des acides alpha-hydroxylés (AHA) pouvant augmenter la sensibilité de la peau au soleil, et particulièrement la possibilité de coup de soleil.

Ce produit renferme du propylène glycol pouvant causer une irritation cutanée.

Ce produit renferme du butylhydroxytoluène pouvant causer des réactions cutanées locales (comme une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les effets indésirables tirées d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'origine médicamenteuse et pour connaître leurs fréquences approximatives.

Une étude visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité d'une nouvelle formulation pharmaceutique d'hydroquinone 4 %, sous forme de gel (HQ*-4% (02-0268)) n'a détecté aucun effet indésirable grave.

Dans cette étude, 48,3 % des participants ont ressenti des effets indésirables dont 43,3 % étaient liés au produit. Un seul effet indésirable a nécessité l'abandon du traitement dans le groupe témoin (desquamation). Dans le groupe témoin, 51,7 % des patients n'ont ressenti aucun effet indésirable, 35 % ont connu une réaction indésirable, 6,7 % ont eu deux réactions indésirables, 5,0 % ont ressenti trois réactions indésirables, et 1,7 % ont connu quatre réactions indésirables.

Tableau 1 Résumé des effets indésirables, par système organique et terminologie préférentielle (dictionnaire MedDRA) provenant de l'essai clinique HQ*-4% (02-0268)		
	Hydroquinone gel 4% n (%)	placebo n = (%)
Troubles oculaires	1 (3,57)	-
Irritation oculaire	1 (3,57)	-
Troubles généraux et au site d'administration	13 (46,43)	10 (31,25)
Desquamation au site d'administration	1 (3,57)	-
Sécheresse au site d'administration	2 (7,14)	-
Érythème au site d'administration	2 (7,14)	-
Prurit au site d'administration	9 (32,14)	10 (31,25)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	-	2 (6,25)
Irritation des voies nasales	-	1 (3,13)
Éternuements	-	1 (3,13)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	4(14,29)	2 (6,25)
Dermatite acnéiforme	3 (10,71)	-
Dermatite exfoliative	1(3,57)	1(3,13)
Œdème facial	-	1(3,13)

Les troubles au site d'administration représentaient les effets indésirables les plus fréquents dans l'essai clinique, avec 46,43 % chez les patients du groupe témoin et 31,25 % chez les patients du groupe placebo. Les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés étaient les deuxièmes réactions indésirables les plus fréquemment signalées, avec 14,29 % chez les patients du groupe témoin et 6,25 % chez les patients du groupe placebo. On a observé deux cas de troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux dans le groupe placebo (irritation des voies nasales et éternuements), soit 6,25 % des sujets du groupe placebo. Un seul cas de troubles oculaires (irritation oculaire) a été signalé dans l'essai (3,57 %)

7.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)

ERFA HYDROQUINONE n'a pas été étudié chez les populations pédiatriques.

7.4 Effets indésirables rapportés après la commercialisation

La fréquence des effets indésirables définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence inconnue (impossible d'évaluer la fréquence à partir des données disponibles).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents : érythème et prurit.

Rares: sensibilité cutanée. Un traitement à long terme peut provoquer une réaction d'hyperpigmentation cutanée.

Interrompre le traitement si ces symptômes ne disparaissent pas après une semaine.

Très rares : une leucodermie a été observée dans des cas isolés. Une ochronose a été observée dans des traitements prolongés (plus de six mois), surtout chez la population noire.

Aucun effet indésirable systémique n'a été décrit.

INTERROMPRE LE TRAITEMENT EN CAS DE RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Peroxydes : ne pas utiliser de l'hydroquinone simultanément avec des peroxydes (par exemple : eau oxygénée, peroxyde de benzoyle, etc.). (Voir **Interactions médicament-médicament**).

Médicaments photosensibilisants : ne pas utiliser de l'hydroquinone en concomitance avec des médicaments photosensibilisants. (Voir **Interactions médicament-médicament**).

8.2 Interactions médicament-médicament

L'emploi simultané d'hydroquinone avec des peroxydes (par exemple : eau oxygénée, peroxyde de benzoyle, etc.) peut causer une coloration temporaire de la peau due à l'oxydation de l'hydroquinone. Cette coloration temporaire est éradiquée en cessant d'employer un de ces médicaments et en lavant la zone d'application avec un savon doux.

Médicaments photosensibilisants :

Pour diminuer le risque d'ochronose exogène, ne pas utiliser d'hydroquinone en concomitance avec des médicaments photosensibilisants (e.g., médicaments antipaludiques, résorcinol, phénol ou injections de quinine). Beaucoup d'autres médicaments couramment utilisés peuvent avoir, dans une certaine mesure, des propriétés photosensibilisantes.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

L'administration topique d'hydroquinone produit une dépigmentation réversible de la peau par l'inhibition de l'oxydation enzymatique de la tyrosine en 3, 4-dihydroxyphénylalanine (dopa) qui intervient au stade initial des voies de biosynthèse du pigment de mélanine et la suppression d'autres

processus métaboliques des mélanocytes. L'exposition au soleil ou à la lumière ultraviolette provoquera la repigmentation des zones éclaircies.

9.2 Pharmacodynamique

L'accumulation de mélanine dans la couche supérieure de l'épiderme est la principale cause des troubles de pigmentation. La mélanine est un polymère résistant et il n'existe pratiquement aucun moyen de détruire sa structure et d'éclaircir la peau. Par conséquent, l'inhibition de la synthèse de la mélanine constitue l'approche la plus souvent utilisée pour diminuer le contenu de mélanine dans l'épiderme. L'hydroquinone affecte la mélanogénèse en compétitionnant avec la tyrosine pour l'enzyme tyrosinase d'oxydation; en présence de quantités catalytiques de dopa, l'hydroquinone est oxydée en métabolite toxique de benzoquinone qui pourrait endommager les membranes; l'hydroquinone inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN et modifie la formation de mélanosome; la microscopie histochimique et électronique indique que l'hydroquinone affecte les structures membraneuses des mélanocytes et provoque éventuellement la nécrose de mélanocytes entiers.

9.3 Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption d'hydroquinone administrée par voie orale ou intratrachéale est rapide et étendue (Garton & Williams, 1949; Divincenzo et al., 1984; English et al., 1988). Le taux d'absorption de l'hydroquinone par la peau est toutefois faible. Marty et al. (1981) rapportent que les constantes de perméabilité in vitro pour la peau des rats et des humains étaient respectivement de 28×10^{-6} et 4×10^{-6} cm/h. À partir des données de Bucks et al. (1988), on peut calculer chez l'humain un taux d'absorption dermique in vivo de $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ et une constante de perméabilité de $2,25 \times 10^{-6}$ cm/h. La quantité réelle d'hydroquinone absorbée après une exposition dermique dépend des concentrations d'exposition, de la durée de l'exposition et du véhicule, ainsi que d'autres facteurs. Quand Bucks et al. (1988) ont appliqué de l'hydroquinone marquée par ^{14}C dans un excipient d'alcool sur le front de sujets humains pendant 24 heures, 57 % du marquage total par ^{14}C était excrété dans l'urine après 5 jours. L'ajout d'un écran solaire à la solution d'hydroquinone réduisait l'excrétion totale à 26 %.

Distribution :

Après l'administration par voie orale d'hydroquinone radiomarquée à des rats F-344, la radioactivité était largement distribuée dans tous les tissus animaux. L'activité la plus importante se situait dans les reins et le foie (Divincenzo et al., 1984). Sur une base quantitative, la quantité conservée dans l'animal était toutefois faible, représentant < 2 % de la dose totale 48 heures après l'exposition (Divincenzo et al., 1984; English et al., 1988). On a également observé une large distribution et une élimination étendue après l'administration par voie intratrachéale d'hydroquinone à des rats F-344 (Lockhart & Fox, 1985b). Après l'injection intraveineuse d'hydroquinone radiomarquée à des rats F-344, on a toutefois montré au moyen de techniques d'autoradiographie de l'organisme entier que la radioactivité se concentrait dans la moelle osseuse, le thymus et la pulpe blanche de la rate (Greenlee et al., 1981a). Des expériences subséquentes ont indiqué qu'une importante radioactivité soluble dans l'acide et liée par covalence pouvait être récupérée dans le thymus, la moelle osseuse et les globules blancs 24 heures après l'administration intraveineuse (Greenlee et al., 1981b). Ces résultats indiquent que la voie d'administration peut influencer le profil de distribution et d'élimination observé après l'administration d'hydroquinone.

Métabolisme :

L'hydroquinone est principalement convertie par métabolisme de Phase II en conjugués solubles dans l'eau, comme le démontre la récupération de seulement une faible quantité du composé d'origine et de p-benzoquinone (0,25-7 %) mais de grandes quantités de monoglucuronide d'hydroquinone et de monosulfate d'hydroquinone (>90 %) dans l'urine (Divincenzo et al. 1984; English et al. 1988). Un faible pourcentage de la dose a été récupéré sous la forme de conjugué de l'acide mercapturique de l'hydroquinone, suggérant la formation intermédiaire d'un conjugué du glutathion de l'hydroquinone.

Divincenzo et al. (1984) ont démontré que le dosage répété de 200 mg d'hydroquinone/kg n'altérait pas le poids hépatique relatif ou absolu du rat, n'induisait pas le système enzymatique des oxydases à fonctions mixtes, et que l'hydroquinone ne subissait pas une oxydation de Phase I en d'autres métabolites tels que le 1,2,4-trihydroxybenzène. De plus, aucune formation de 1, 2, 4-trihydroxybenzène n'a été observée dans l'urine après l'administration orale d'hydroquinone à des lapins (Garton & Williams, 1949). Toutefois, après l'injection intrapéritonéale d'hydroquinone (50 mg/kg) à des rats Wistar et des lapins blancs japonais, le 1, 2, 4-trihydroxybenzène représentait une proportion importante (environ 12 %) des métabolites récupérés dans l'urine (Inoue et al., 1989a, b). Cette différence apparente dans le profil métabolique observé lorsque l'hydroquinone est administrée par voie intrapéritonéale plutôt que par voie orale est probablement liée à la capacité du système gastrointestinal de conjuguer les composés phénoliques absorbés dans l'intestin, diminuant ainsi la quantité d'hydroquinone libre disponible pour un métabolisme de Phase I dans le foie (Powell et al., 1974; Cassidy & Houston, 1980a, b; Cassidy & Houston, 1984).

Élimination :

L'hydroquinone est excrétée principalement dans l'urine (environ 90 %) sous forme de métabolites solubles dans l'eau. Des différences liées à la dose ont été observées chez des rats recevant 25 ou 350 mg/kg, suggérant que les processus d'élimination deviennent saturés à des doses élevées (English et al., 1988). Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) pour les concentrations plasmatiques, qui fournissent un indice de la biodisponibilité, ont également montré que la saturation de l'élimination survenait à des doses élevées, notamment chez les femelles. Le fait que la plus grande partie de la radioactivité excrétée est associée à la phase d'alpha-élimination suggère que ce pourrait être dû à la conjugaison de l'hydroquinone aux métabolites facilement excrétés. L'apparition d'un double pic dans la concentration sanguine par rapport à la courbe de temps indique la possibilité d'une recirculation entérohépatique de l'hydroquinone.

Étude de perméation (UIBF 03.09.60 (V)) :

On a étudié la perméabilité transdermique de l'hydroquinone dans deux formulations semi-solides (gel) et une formulation de référence semi-solide au moyen de cellules de diffusion de type FRANZ. La capacité de l'hydroquinone à pénétrer la peau a été établie en déterminant les quantités de l'agent l'ayant traversée à chacun des intervalles de temps prédéterminés. Aucune différence significative n'a été observée entre les trois formulations en termes des variables de perméation étudiées (débit transdermique, latence et quantité pénétrée par unité de temps). ($p \geq 0,1$)

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (15 ° - 30 ° C). Garder le tube complètement scellé pour le protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser le produit s'il a pris une coloration foncée, même s'il n'est pas périmé.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Se laver les mains avec du savon après l'application du produit car l'*hydroquinone* peut causer des taches brunes irréversibles sur les ongles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

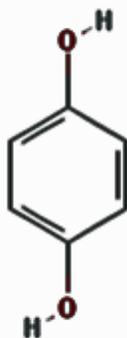
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Hydroquinone

Nom chimique : Benzène-1,4-diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_4(OH)_2$; Masse : 110,112 g/mol



Formule développée :

Propriétés physiochimiques : L'**hydroquinone**, aussi **benzène-1,4-diol** ou **quinol**, est un composé organique aromatique qui est un type de phénol, un dérivé du benzène. L'hydroquinone est un solide granulé blanc à la température et pression ambiantes.

13 ESSAIS CLINIQUES

Depuis plus de 50 ans, l'hydroquinone est considérée comme l'étalon d'or dans le traitement de l'hyperpigmentation. Par conséquent, les études cliniques à ce sujet ont comparé de nouveaux produits de dépigmentation à de la crème à base d'hydroquinone. Deux études chez des patients présentant des mélasmes ont comparé une crème à base d'hydroquinone 4 % à un placebo. Dans l'ensemble, les études ont recruté peu de patients et leur conception variait grandement, ce qui excluait la combinaison de données sur l'efficacité aux fins d'analyse statistique. Les études ont examiné l'efficacité et l'innocuité

de l'hydroquinone dans le traitement des lentigines (une étude), du mélasme (la majorité des études) et la combinaison de troubles d'hyperpigmentation (quatre études).

L'évaluation de l'efficacité variait grandement parmi les études, les évaluations subjectives employant des échelles variables et les évaluations objectives utilisant des instruments pour mesurer la lumière réfléchissante au site pigmenté. Les études n'appliquaient pas toutes des critères d'efficacité subjectifs et objectifs et l'une d'elles n'a pas indiqué l'échelle utilisée pour évaluer l'amélioration clinique.

Une étude randomisée à double insu contrôlée par placebo a comparé une crème à base d'hydroquinone 4% b.i.d. avec écran solaire, à un placebo plus écran solaire (Ennes et al. 2000). Tous les sujets âgés entre 19 et 55 ans avaient reçu un diagnostic de mélasme au visage. L'étude a été menée de l'automne au printemps au Brésil (il y a toutefois des journées ensoleillées pendant toute l'année). La disparition complète du mélasme a été rapportée chez 8/21 (38 %) patients du groupe traité à l'hydroquinone à 12 semaines de traitement, par rapport à 2/24 (8 %) patients du groupe placebo, et un échec thérapeutique est survenu chez 4/24 (17 %) patients du groupe placebo. On a observé des améliorations cliniques en 3 semaines de traitement. L'importance de l'utilisation concomitante d'un écran solaire ayant un FPS d'au moins 30 pour prévenir la repigmentation a été mise en évidence lors du traitement du mélasme avec l'hydroquinone. L'étude Lima Haddad et al. a utilisé le concept moitié-moitié dans lequel un groupe de patients présentant des mélasmes (n=12) recevait, sur chaque moitié du visage, soit de l'hydroquinone 4 % ou un placebo une fois par jour. Une amélioration clinique du mélasme a été observée dans le groupe traité à l'hydroquinone et un groupe traité avec une formulation à l'essai chez 77 % et 67 % des patients respectivement (aucune différence significative).

L'étude Chan et al., de 2008 est la seule ayant effectué une analyse de sous-groupe sur le phototype de peau et le type de mélasme. L'étude multicentrique randomisée, en mode parallèle, à l'insu des chercheurs a recruté des patients de l'Asie de l'est et du sud-est âgés de 29 à 70 ans ayant reçu un diagnostic clinique de mélasme modéré à sévère. Les patients étaient traités chaque jour pendant 8 semaines avec une crème trithérapie (TT) (une application au coucher) ou une crème à base d'hydroquinone 4 % (deux fois par jour). La principale variable d'efficacité était l'indice de gravité globale du mélasme (IGG : 0, aucune [lésions du mélasme à peu près équivalentes à la peau normale environnante ou avec une hyperpigmentation résiduelle minime]; 2, modérée [modérément plus foncée que la peau normale environnante]; et 3, sévère [considérablement plus foncée que la peau normale environnante]). Les résultats ont montré que 95 % des patients ont terminé l'étude; dans le groupe TT, 77/120 (64 %) patients avaient un IGG « nul » ou « léger » à la semaine 8 par rapport à 48/122 (39 %) patients du groupe traité à l'hydroquinone (p<0.001). L'analyse d'efficacité de sous-groupe a révélé que les effets de l'hydroquinone étaient supérieurs chez le phototype III par rapport au phototype IV et plus efficace à diminuer la pigmentation du mélasme épidermique par rapport à un mélasme mixte ou dermique.

Dans toutes ces études, l'efficacité de l'hydroquinone a été évaluée à partir des changements par rapport à l'état initial, mais sans inclure les groupes placebo, ce qui rend difficile d'établir si tout changement peut être attribué au médicament à l'étude.

La plupart des études ont démontré une diminution de l'intensité pigmentaire à la fin du traitement avec l'application d'hydroquinone 2 % ou 4 %. On a employé tant des formulations originales que génériques. La période de traitement de la plupart des études variait de 8 à 12 semaines.

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 2 – Résumé des données démographiques sur les patients pour démontrer l'efficacité de l'usage externe d'un gel d'hydroquinone 4 % dans la dépigmentation du mélasme

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
HQ*-4% (02-0268)	Essai de Phase III prospectif, multicentrique, comparatif, randomisé, en mode parallèle, à double insu, contrôlé par placebo.	Application d'une mince couche de gel sur les surfaces hyperpigmentées. Une seule application par jour au début de la nuit pendant 90 jours.	60	38,77 ± 7,9 (18-65)	1 homme 59 femmes

L'âge moyen des patients participant à l'étude était de 38,77 ± 7,9 ans, avec une distribution similaire de ce paramètre dans les deux groupes de traitement. Les femmes (98,3%) représentaient le plus vaste groupe puisqu'il n'y avait qu'un seul sujet mâle dans le groupe placebo.

13.2 Résultats de l'étude

Tableau 3 – Résultats de l'étude pour démontrer l'efficacité de l'utilisation externe d'un gel d'hydroquinone 4 % dans la dépigmentation du mélasme

Paramètre primaire	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des posologies précises	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le témoin actif
Pourcentage de diminution de l'intensité pigmentaire après 12 semaines	53,27 % (p=0,0056)	33,59 %

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité dermique :

L'application dermique d'hydroquinone à des rats et des souris en doses atteignant jusqu'à 3 840 mg/kg et 4 800 mg/kg respectivement pendant 14 jours n'a provoqué aucun effet indésirable local ou systémique (NTP 1989). Un biodosage de cancer cutané a été mené en appliquant de l'hydroquinone sur la peau de souris suisses ICR/HA, 3 fois par semaine pendant un an (Va Duuren & Golschmidt, 1976). Les souris exposées à l'hydroquinone n'ont développé aucune tumeur cutanée au site d'administration, et le nombre de tumeurs cutanées chez les souris traitées au benzo[a]pyrène et à l'hydroquinone était inférieur à celui des souris traitées au B[a]P seul. Dans une seconde étude à plus petite échelle sur des souris Sutter, une solution d'hydroquinone 20 % dans l'acétone appliquée deux fois par semaine pendant 12 semaines sur la peau dorsale de souris n'a pas favorisé le développement de tumeurs cutanées induites par diméthylbenzanthracène (O'Donogue 2006).

De l'hydroquinone a été appliquée sur la peau épilée et non épilée de huit cochons d'Inde noirs en concentrations de 1, 3, 5, 7 et 10 % dans trois crèmes évanescents (Bleehen et al., 1968). Le nombre d'animaux dans chaque groupe de dosage est inconnu. Six animaux ont servi de témoins. La matière a été appliquée une fois par jour, cinq fois par semaine, pendant un mois. L'hydroquinone a provoqué une irritation seulement dans les concentrations de 5 % et plus. Une dépigmentation faible à modérée est

survenue sur toutes les surfaces de peau sur lesquelles les crèmes contenant 1 à 10 % d'hydroquinone avaient été appliquées.

L'application par voie dermique de 25 ou 150 mg/kg d'hydroquinone à des rats a provoqué un érythème léger à grave.

Dans un test de maximisation de Magnusson et Kligman chez les cobayes, l'hydroquinone a été classée comme un sensibilisant extrême. L'hydroquinone s'est révélée positive pour la sensibilisation dans un LLNA.

La valeur de DL50 dermique a été estimée à > 3800 mg/kg chez les rongeurs.

L'administration d'hydroquinone (2 % dans une crème topique) à des lapins (n=6) pendant six semaines a provoqué des dommages hépatiques et rénaux. La substance d'essai a été administrée quotidiennement sur une ou les deux oreilles (volume non précisé) de lapins ou sur l'abdomen rasé (2 g/cm²); les lapins ont été sacrifiés et autopsiés. On a découvert dans le foie une dégénérescence hydropique, une hyperplasie du canal cholédoque et un épuisement du glycogène. On a observé dans les reins une dégénérescence hydropique, des cylindres hyalins, une congestion, un œdème périvasculaire et une fibrose. Tant pour les reins que le foie, les effets ont été plus importants dans les groupes où la substance d'essai avait été administrée sur les oreilles. Les effets dermiques incluaient une hyperkératose, une infiltration lymphocytaire et éosinophilique, et une congestion des vaisseaux sanguins dermiques. On a observé une dépigmentation dermique lorsque l'hydroquinone (5 % dans 25 µL de propylène glycol/éthanol, 50:50) était administrée par voie cutanée sur des sites multiples sur le dos de porcs miniatures du Yucatan (n=2) deux fois/jour, 7 jours/semaine pendant 90 jours. L'examen au microscope des biopsies prélevées au site d'essai a démontré une diminution du pigment et des mélanocytes.

Toxicité orale :

Les valeurs de DL50 orale chez plusieurs espèces animales varient de 300 à 1300 mg/kg de masse corporelle. Chez le chat toutefois, les valeurs de DL50 varient de 42 à 86 mg/kg de masse corporelle. Une exposition aiguë à une dose élevée d'hydroquinone provoque de graves effets sur le système nerveux central (SNC) y compris de l'hyperexcitabilité, des tremblements, des convulsions, un coma et la mort. À des doses sous-létales, ces effets sont réversibles. La valeur de DL50 dermique a été estimée à > 3800 mg/kg chez les rongeurs.

Une étude de 6 semaines sur la toxicité d'une exposition par voie orale chez des rats F-344 mâles a révélé une néphropathie et la prolifération des cellules rénales. Des études de 13 semaines sur des rats F-344 et des souris B6C3F1 exposés par gavage ont révélé une néphrotoxicité chez les rats à des doses de 100 et 200 mg/kg, et des tremblements et convulsions chez les rats à 200 mg/kg; on a observé une diminution du gain pondéral tant chez les rats que les souris. Un dosage de 400 mg/kg a été léthal chez les rats. Chez des souris ayant reçu une dose de 400 mg/kg pendant 13 semaines, des tremblements, des convulsions et des lésions de l'épithélium gastrique ont été rapportés. Une exposition à l'hydroquinone de 13 semaines chez des rats Sprague Dawley a provoqué une diminution du gain pondéral et des symptômes d'atteinte du SNC à 200 mg/kg. Des symptômes d'atteinte du SNC ont aussi été observés à une dose de 64 mg/kg de masse corporelle mais pas à 20 mg/kg.

L'administration d'hydroquinone à des rats dans l'eau potable (2 500 – 10 000 ppm) pendant 8 semaines a entraîné des diminutions importantes de la masse du foie et des reins. L'administration d'hydroquinone par voie orale à des rats (63 – 1 000 mg/kg) et des souris (31 - 500 mg/kg) pendant 14 jours a provoqué des tremblements et la mort dans les groupes exposés à des doses élevées. L'administration par voie dermique à des rats (240-3 840 mg/kg) et des souris (300 – 4 800 mg/kg) pendant 14 jours n'a entraîné

ni la mort ni d'effets indésirables significatifs. Chez les souris recevant des injections par voie intrapéritonéale de 10 mg/kg d'hydroquinone pendant 6 semaines, l'étude a conclu que l'hydroquinone pouvait causer une lésion hématologique.

Des rats ayant reçu 1 000 – 4 000 ppm d'hydroquinone dans l'eau potable pendant 15 semaines présentaient une augmentation significative de la masse du foie et des reins. L'administration par voie orale de 25–400 mg/kg d'hydroquinone à des rats et des souris pendant 13 semaines a entraîné la mortalité chez les groupes exposés à des doses élevées tant chez les rats que les souris. On a également observé d'autres effets indésirables tels que de la léthargie, des tremblements et des changements dans les proportions de la masse relative du foie par rapport à celle du corps.

Cancérogénicité :

L'exposition à long terme à l'hydroquinone chez les animaux a démontré un potentiel de cancérogénicité.

Des études de cancérogénicité de deux ans menées sur des rats F344 et des souris B6C3F exposées par gavage à des doses d'hydroquinone de 0, 25, 50 mg/kg ont démontré que des adénomes des cellules des tubules rénaux se développaient chez les rats mâles dans une proportion de 4/55 (7,3 %) dans les groupes à faible dose, ($p=0,069$) et de 8/55 (14,5 %) dans le groupe à dose élevée ($p=0,003$), par rapport à 0/55 chez les rats témoins. Une hyperplasie a également été rapportée dans le groupe de rats mâles recevant une dose élevée, tandis que l'incidence était faible ou absente dans les autres groupes. Aucune tumeur rénale n'a été détectée dans les groupes femelles à toutes les doses administrées. Une incidence d'adénomes hépatocellulaires a été détectée chez les souris femelles. Les incidences observées chez les femelles des deux groupes de dosage (27 % et 22 %) sont significativement supérieures au contrôle du véhicule témoin (4 %) et à l'incidence chez le groupe témoin historique (2 % - 22 %). L'étude a conclu que « l'étude suggère fortement qu'étant donné le potentiel cancérigène apparent de l'hydroquinone chez les rongeurs, il existe une possibilité qu'elle puisse jouer un rôle dans le développement d'un cancer chez l'humain ». L'hydroquinone n'a pas induit un nombre significatif de néoplasmes dans l'estomac glandulaire et l'estomac non glandulaire de hamsters dont la diète comprenait de l'hydroquinone 0,5 % pendant 20 semaines et de rats dont la diète comprenait de l'hydroquinone 0,8 % pendant 51, 49 ou 8 semaines.

Dans une étude du NTP, on a administré par voie orale et par gavage de l'hydroquinone à des rats cinq fois par semaine pendant un maximum de 103 semaines à des doses de 25 ou 50 mg/kg. La dose la plus élevée a induit une incidence significative d'adénomes rénaux chez les mâles, et les deux doses ont provoqué une augmentation importante de l'incidence de leucémie à cellules mononucléées chez les femelles. Les souris ont reçu des doses de 50 ou 100 mg/kg d'hydroquinone selon le même régime que celui utilisé chez les rats. L'incidence d'adénomes hépatocellulaires était significativement plus élevée chez les souris femelles.

Le NTP a conclu que l'hydroquinone démontrait « un certain potentiel d'activité cancérigène » chez les rats mâles et femelles F344/N et les souris femelles B6C3F, mais « aucun potentiel d'activité cancérigène » chez les souris mâles B6C3F dans l'étude de cancérogénicité avec l'administration par voie orale.

L'hydroquinone a augmenté l'incidence de leucémie à cellules mononucléées chez les rats femelles. Une leucémie à cellules mononucléées s'est développée dans une proportion de 15/55 (27 %) chez les rates du groupe à faible dose ($p=0,048$) et 22/55 (40 %) chez les rates du groupe à dose élevée ($p=0,003$), par rapport à 9/55 (16 %) chez les rates du groupe témoin. L'incidence de ce néoplasme chez le groupe à dose élevée dépasse l'incidence chez le groupe témoin et l'incidence dans les contrôles de 45/46 études

incluant près de 2 500 femelles F344 non traitées ou gavées à l'eau.

Dans une autre étude chez les mêmes animaux et souches (Shibata et al., 1991) ayant reçu une diète contenant de l'hydroquinone 0 ou 0,8 % (consommation calculée de 351 mg/kg /jour et 368 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement) pendant 104 semaines, le développement d'adénomes des cellules des tubules rénaux a été confirmé chez les rats mâles, mais aucun adénome hépatocellulaire ne s'est développé chez les souris femelles. Aucune leucémie n'a été rapportée dans cette étude.

Reproduction, embryotoxicité et tératogénicité :

Dans une étude de Skalka (1964), on a observé une diminution de la fertilité de l'ordre de 33 % chez les mâles et une diminution du nombre de grossesses de 19 % chez les femelles accouplées, par rapport aux résultats correspondants chez les animaux témoins. Les examens histologiques ont indiqué une perturbation de la spermatogenèse, ainsi qu'une diminution du contenu d'ADN dans la tête des spermatozoïdes.

Des études de 13 semaines et de deux ans sur l'administration par voie orale chez des rats et des souris n'ont révélé aucun effet sur le poids des testicules et de l'épididyme ou sur l'histopathologie de ces organes (NTP, 1989).

On a démontré que l'hydroquinone perturbait le cycle œstral des rates lorsqu'elle était administrée par voie orale (Rosen & Millman, 1955). Trois rates ont reçu 10 mg d'hydroquinone/jour par voie sous-cutanée pendant 11 jours, et on a utilisé les frottis vaginaux pour identifier l'œstrus ou le diœstrus. Après une période d'induction d'environ trois jours, le cycle œstral a été interrompu pendant 5 jours, après quoi le cycle normal s'est rétabli.

L'hydroquinone a induit une embryotoxicité chez les embryons de poussins et de rats en culture in vitro, augmenté la résorption fœtale chez les rates gravides alimentées dans leur diète avec une dose totale de 0,5 g d'hydroquinone. Dans d'autres études sur les rates et les lapines, l'administration orale d'hydroquinone aux périodes de gestation correspondantes n'a toutefois pas produit d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ou tératogéniques. Dans une étude sur deux générations consécutives de rates, l'administration par voie orale d'hydroquinone n'a pas eu d'effet défavorable sur la survie, les paramètres de reproduction, le poids des petits, la distribution des sexes, les lésions macroscopiques ou l'anatomie microscopique à des doses aussi élevées que 150 mg/kg/jour.

L'administration d'hydroquinone par voie sous-cutanée ou par gavage a affecté la fertilité; l'hydroquinone a prolongé la période de diœstrus du cycle sexuel des rates albinos; chez les rats mâles, l'hydroquinone a provoqué une diminution de la masse des testicules, des épидидymes, des vésicules séminales et des glandes surrénales; des changements histologiques dans les testicules indiquant la perturbation de la spermiogenèse; et une diminution du contenu de l'ADN de la tête des spermatozoïdes. Une étude a également rapporté que les paramètres de reproduction n'étaient pas affectés chez les rates dont la diète contenait de l'hydroquinone avant l'accouplement. Aucun effet lié au traitement sur les paramètres de reproduction n'a été rapporté chez les souris mâles exposées par voie orale à une dose d'hydroquinone pouvant atteindre 300 mg/kg/jour pendant 10 semaines (5 jours/semaine) puis accouplées à des femelles non traitées (DeCaprio, 1999).

L'administration orale d'hydroquinone n'a pas produit d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques ou tératogéniques chez les rats, ni produit des effets indésirables significatifs sur la reproduction dans une étude sur deux générations. Chez les lapins, divers effets tératogéniques/reproducteurs liés au traitement ont été observés à des doses de 200-500 mg/kg. Toutes les femelles ayant reçu des doses de 300 à 500 mg/kg d'hydroquinone sont mortes. On a observé une certaine toxicité maternelle à certaines doses.

Mutagenèse :

Des études publiées ont démontré que l'hydroquinone est un mutagène et une clastogène. Le traitement par l'hydroquinone a donné des résultats négatifs pour la mutation inverse de *Salmonella typhimurium* TA 100, TA98, TA1535, TA1537, mais des résultats positifs sur *Salmonella typhimurium* TA102, une souche bactérienne sensible aux mutagènes oxydants, dans divers tests in vitro sur les cellules de mammifères (aberration chromosomique, échange de chromatides-sœurs, bris du simple brin d'ADN, aneuploïdie, micronoyau et autres) et dans les tests in vivo d'aberrations chromosomiques, aneuploïdie et micronoyau dans la moelle osseuse des souris après une administration par voie intrapéritonéale.

Les échanges de chromatides-sœurs, aberrations chromosomiques et divisions mitotiques induits par l'hydroquinone ont augmenté la fréquence des enjambements mitotiques, causé des effets c-mitotiques et induit une perte chromosomique. L'hydroquinone a été clastogène pour les cellules germinales des souris mâles et pour les cellules de la moelle osseuse des souris. Elle a induit des bris du brin d'ADN et inhibé la synthèse de l'ADN, de l'ADN nucléaire et de l'ADNmt dans les mitochondries de la moelle osseuse du lapin. Elle a également inhibé la synthèse de de la transcription de l'ADNmt et la synthèse de l'ARN.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrERFA HYDROQUINONE^{MC}
Gel d'hydroquinone**

POUR USAGE EXTERNE SEULEMENT.

Veillez lire attentivement avant de commencer à prendre **ERFA HYDROQUINONE** et chaque fois que vous renouvelez ce médicament. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **ERFA HYDROQUINONE**.

Pourquoi ERFA HYDROQUINONE est-il utilisé?

ERFA HYDROQUINONE est utilisé pour éclaircir les régions où la peau est foncée en raison de l'exposition au soleil, de dommages cutanés, de la grossesse, de médicaments ou du vieillissement.

Avant de prescrire ERFA HYDROQUINONE, votre médecin examinera les zones plus foncées de votre peau afin de s'assurer qu'elles ne sont pas causées par un état dermatologique plus sérieux.

Comment ERFA HYDROQUINONE agit-il?

ERFA HYDROQUINONE bloque la formation de mélanine dans la peau. La mélanine est le pigment de la peau qui lui donne une couleur brune.

Quels sont les ingrédients d'ERFA HYDROQUINONE?

Ingrédient médicinal : hydroquinone.

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium, butylhydroxytoluène, acide citrique anhydre, édétate disodique, éthanol 96 %, acide glycolique, propylène glycol, polyquaternium-10, métabisulfite de sodium, sulfite de sodium anhydre, et eau purifiée.

ERFA HYDROQUINONE est offert sous la forme posologique qui suit :

Gel, 4 % p/p.

Ne prenez pas ERFA HYDROQUINONE si :

- Vous êtes allergique à l'hydroquinone.
- Vous êtes allergique au métabisulfite de sodium ou à tout autre ingrédient contenu dans ERFA HYDROQUINONE;
- Vous êtes allergique à tout composant de son contenant.
- Vous prenez tout médicament rendant votre peau plus sensible à la lumière, notamment des médicaments utilisés pour traiter la malaria tels que le résorcinol et le phénol.

Pour aider à prévenir les effets indésirables et assurer une bonne utilisation, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre ERFA HYDROQUINONE. Mentionnez tout problème de santé, y compris si :

- Vous avez de l'asthme.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.

- Vous avez, ou avez eu un cancer

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

On ne dispose d'aucune étude sur l'innocuité de l'utilisation d'hydroquinone topique pendant la grossesse ou chez les enfants.

Quantité du traitement, durée et utilisation :

- N'appliquez pas ERFA HYDROQUINONE sur une peau abîmée ou sur les muqueuses. Les muqueuses se situent dans votre nez ou votre bouche, et dans, ou autour de vos organes génitaux et votre anus. N'appliquez pas ERFA HYDROQUINONE sur ces régions. Évitez tout contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, une peau abîmée ou les muqueuses, rincez à fond avec de l'eau.
- N'utilisez pas ERFA HYDROQUINONE sur de grandes surfaces de peau. Ne l'appliquez pas plus souvent que selon les directives de votre médecin. Une trop grande quantité d'ERFA HYDROQUINONE peut irriter votre peau ou causer d'autres effets secondaires.
- N'utilisez pas ERFA HYDROQUINONE pendant plus de 2-3 mois ou la durée recommandée par votre médecin.

Protection solaire :

- Vous devez protéger votre peau des rayons ultraviolets (UV) pendant votre traitement avec ERFA HYDROQUINONE. Ceci inclut l'emploi d'un écran solaire et le port de vêtements qui protègent votre peau du soleil. Utilisez un écran solaire ayant un FPS d'au moins 30 (UVA & UVB) et couvrez les régions traitées avec des vêtements ou portez un chapeau à large rebord, afin d'empêcher votre peau de foncer de nouveau et pour prévenir les coups de soleil. ERFA HYDROQUINONE renferme des ingrédients qui rendent votre peau plus sensible au soleil. Autant que possible, portez des vêtements qui vous protègent des rayons UV.
- N'utilisez pas de lampe solaire ni de lit de bronzage.
- Si vous avez un coup de soleil, cessez d'utiliser ERFA HYDROQUINONE jusqu'à ce que votre coup de soleil soit cicatrisé.
- Après la fin de votre traitement avec ERFA HYDROQUINONE, continuez de protéger votre peau du soleil.

Surveillance de votre peau :

- Si, après 3 semaines de traitement avec ERFA HYDROQUINONE, les régions de peau traitées n'ont pas pâli, parlez-en à votre médecin. Votre médecin devra examiner votre peau pour vérifier la présence d'affections plus sérieuses et décider si vous pouvez continuer d'utiliser ERFA HYDROQUINONE.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec ERFA HYDROQUINONE :

- Tout médicament qui augmente la sensibilité de votre peau à la lumière, incluant les médicaments utilisés pour prévenir ou traiter la malaria, le résorcinol et le phénol. D'autres médicaments peuvent également rendre votre peau plus sensible à la lumière. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin. Vous ne devriez pas prendre ERFA HYDROQUINONE si vous prenez ces médicaments.
- Les produits appelés peroxydes, incluant le peroxyde de benzoyle et le peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde de benzoyle est employé pour traiter l'acné et se retrouve souvent dans des produits topiques pour traiter l'acné. Le peroxyde d'hydrogène est employé pour désinfecter des plaies mineures et pour décolorer les cheveux. Vous ne devriez pas utiliser ERFA HYDROQUINONE en même temps que ces produits car cela pourrait changer la coloration de votre peau. Si des peroxydes entrent en contact avec votre peau en même temps qu'ERFA HYDROQUINONE, lavez votre peau avec un savon doux et de l'eau.

Comment utiliser ERFA HYDROQUINONE :

- Utilisez ERFA HYDROQUINONE exactement tel qu'indiqué par votre médecin.
- Suivez toutes les directives de votre médecin.

Faites un test de sensibilité de la peau avant utilisation :

- Appliquez une petite quantité d'ERFA HYDROQUINONE sur votre peau.
- N'appliquez pas sur une peau craquelée, coupée ou sur des lésions.
- Vérifiez l'apparence de votre peau 24 heures après avoir appliqué ERFA HYDROQUINONE.
- Si votre peau démange, enfle ou présente des cloques là où vous avez appliqué ERFA HYDROQUINONE, cessez d'utiliser le produit.

Comment utiliser :

- Si votre peau n'a pas eu de réaction de sensibilité après les étapes précédentes, vous pouvez commencer à utiliser ERFA HYDROQUINONE.
- Placez une petite quantité (taille d'un pois) d'ERFA HYDROQUINONE sur le bout de votre doigt.
- Appliquez une mince couche sur les taches hyperpigmentées. Inclure environ 1 cm de peau normale autour de la région affectée.
- Faites pénétrer légèrement ERFA HYDROQUINONE dans votre peau. Le médicament devrait devenir invisible presque instantanément. S'il est encore visible, c'est que vous en utilisez trop.
- N'appliquez pas ce produit près des coins de votre nez, de votre bouche, de vos yeux, des muqueuses et sur des plaies ouvertes. Éloignez-le de ces régions lorsque vous l'appliquez.
- Ne couvrez pas la région traitée après avoir appliqué ERFA HYDROQUINONE.
- Lavez-vous les mains avec du savon après avoir appliqué ERFA HYDROQUINONE afin de prévenir des taches brunes sur les ongles.

Dose habituelle :

La dose habituelle est une petite quantité (taille d'un pois), deux fois par jour, le matin et le soir. Votre médecin peut vous indiquer d'appliquer moins d'ERFA HYDROQUINONE. Votre médecin déterminera à quelle fréquence, et pendant combien de temps, vous utiliserez ERFA HYDROQUINONE.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'ERFA HYDROQUINONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, revenez à votre horaire régulier. N'appliquez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets indésirables possibles d'ERFA HYDROQUINONE?

Cette liste ne comprend pas tous les effets indésirables que vous pourriez ressentir avec ERFA HYDROQUINONE. Si vous éprouvez des effets indésirables qui ne sont pas inscrits dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent inclure des réactions cutanées telles que :

- rougeur
- sécheresse
- brûlure
- desquamation
- démangeaison
- picotements
- sensation de brûlure
- augmentation de la sensibilité au soleil et aux rayons UV
- augmentation de la possibilité de coup de soleil
- éruption cutanée semblable à l'acné

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas grave seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions allergiques : difficulté à respirer, difficulté à avaler, fièvre, urticaire, démangeaison, éruption, enflure de la langue ou de la gorge.			x
Vitiligo (affection cutanée) : taches blanches sur la peau.			x
Néoplasme (excroissance cutanée anormale) : nouvelle tache, excroissance ou mole auparavant absente de la peau.			x
Ochronose (affection cutanée) : coloration bleue ou noire de la peau, noircissement de la peau, soulèvement de la peau.			x
Éruptions cutanées : cloques accompagnées de démangeaisons sur la peau.			x

Irritation de la peau	x		
Dermatite de contact (affection cutanée) : éruption rouge, démangeaison, peau sèche, craquelée ou squameuse, bosses ou cloques, enflure, sensation de brûlure ou tendreté de la peau.	x		
Brûlure chimique : rougeur, sensation de brûlure, cloques ou peau noire morte au site de contact.			x
Cicatrices	x		

Si vous ressentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas inscrit dans cette liste ou qui devient assez sévère pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en visitant la page web sur la déclaration des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fr.php) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou • au numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la manière de prendre en charge vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance de donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Ne pas congeler. Gardez le tube complètement scellé pour le protéger de la lumière. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. N'utilisez pas le produit s'il a pris une coloration foncée, même s'il n'est pas périmé.

Pour plus d'information au sujet de ERFA HYDROQUINONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site web du fabricant www.searchlightpharma.com, ou composez le 1-647-945-9762.

Ce feuillet a été préparé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision: 29 septembre 2022