

**MONOGRAPHIE**

**MYLAN-BECLO AQ.  
Aérosol nasal**

(Dipropionate de béclométhasone en suspension aqueuse)  
50 µg par vaporisation dosée

Corticostéroïde nasal

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC  
85 Chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date de préparation :  
juin 29, 2009

Date de révision

Control # 129658

## **MONOGRAPHIE**

### **NOM DU MÉDICAMENT MYLAN-BECLO AQ.**

(Dipropionate de béclométhasone en suspension aqueuse)

50 µg par vaporisation dosée

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Corticostéroïde nasal

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le dipropionate de béclométhasone est un corticostéroïde anti-inflammatoire puissant exerçant une forte activité topique et une faible activité générale. Inhalé par voie nasale aux doses thérapeutiques, il a une action anti-inflammatoire directe sur la muqueuse nasale, action dont le mécanisme demeure mal défini. Les infimes quantités absorbées après l'administration de doses thérapeutiques se sont révélées sans effets cliniques généraux apparents.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de béclométhasone en suspension aqueuse) est indiqué dans la rhinite allergique saisonnière et apériodique qui ne répond pas au traitement classique.

## **CONTRE-INDICATIONS**

MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de béclo méthasone en suspension aqueuse) est contre-indiqué en présence de tuberculose quiescente ou évolutive, et d'infections virales, bactériennes ou fongiques non traitées.

MYLAN-BECLO AQ. est aussi contre-indiqué en présence d'antécédents d'hypersensibilité à l'un ou à l'autre des ingrédients de la préparation.

## **MISE EN GARDE**

Le passage d'un traitement par de fortes doses de corticostéroïdes généraux à MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de béclo méthasone en suspension aqueuse) peut provoquer des symptômes de sevrage comme la fatigue, les douleurs et la dépression. Dans les cas graves, l'insuffisance surrénale peut survenir, nécessitant le retour temporaire aux corticostéroïdes généraux. Une surveillance étroite s'impose en présence d'asthme ou d'autres troubles cliniques où une diminution rapide du corticostéroïde général peut produire une exacerbation grave des symptômes.

L'innocuité de MYLAN-BECLO AQ. pendant la grossesse n'est pas établie. S'il est utilisé, il y a lieu d'évaluer les avantages prévus par rapport aux risques possibles pour le fœtus, en particulier durant le premier trimestre. Comme d'autres glucocorticoïdes, le dipropionate de béclo méthasone est tératogène pour les rongeurs (voir **TOXICOLOGIE**). Mais il n'est pas encore établi qu'il le soit pour l'humain. Il faut surveiller de près les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de glucocorticoïdes pendant la grossesse pour déceler l'insuffisance surrénale, le cas échéant.

## **PRÉCAUTIONS**

Le passage d'un corticostéroïde général à MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de béclo méthasone en suspension aqueuse) se fera graduellement, sous surveillance étroite du médecin, lequel suivra toujours dans ce cas les recommandations énoncées dans la section **ADMINISTRATION**.

Les corticostéroïdes masquent parfois certains signes infectieux et de nouvelles infections peuvent apparaître. Un affaiblissement de la résistance aux infections localisées a été observé pendant la corticothérapie. En cas de traitement prolongé, il importe d'évaluer périodiquement la fonction hypophyso-surrénalienne et les paramètres hématologiques.

Il faut conseiller aux patients de faire part aux médecins qui les traitent de l'emploi antérieur de corticostéroïdes.

Pendant le traitement par MYLAN-BECLO AQ., il y a lieu de se rappeler qu'une rhinite atrophique et (ou) une candidose pharyngienne peuvent survenir.

L'apparition d'un ralentissement important de la croissance dû à l'administration nasale de doses normales de béclométhasone n'est pas largement documentée. Si une absorption générale significative de corticostéroïdes se produit, elle peut s'accompagner d'une suppression des surrénales et de la croissance chez l'enfant.

#### Grossesse

Les corticostéroïdes traversent la barrière placentaire. L'administration non nécessaire de médicaments durant la grossesse n'est pas souhaitable.

#### Affections particulières

En présence d'hypothyroïdie et de cirrhose, l'effet des corticostéroïdes s'accroît.

#### Interactions médicamenteuses

En cas d'hypoprothrombinémie, l'association de l'acide acétylsalicylique et des corticostéroïdes exige la prudence.

Il y a lieu de prévenir le patient que le plein effet de MYLAN-BECLO AQ. n'apparaît pas avant deux ou trois jours de traitement. Si possible, le traitement de la rhinite saisonnière doit commencer avant l'exposition aux allergènes.

Il ne faut pas interrompre subitement l'administration de MYLAN-BECLO AQ., mais plutôt la réduire de façon graduelle.

Les corticostéroïdes ralentissent la cicatrisation. Leur application nasale doit donc s'accompagner de prudence après une opération ou un traumatisme nasal, jusqu'à la guérison de la plaie.

#### Pédiatrie

Présentement, l'usage de MYLAN-BECLO AQ. n'est pas recommandé chez les enfants de moins de six ans.

#### Allaitement

Les glucocorticoïdes passent dans le lait humain. Il n'est pas établi que le dipropionate de béclométhasone s'y retrouve, mais cette éventualité n'est pas exclue. En cas d'administration de MYLAN-BECLO AQ. aux femmes qui allaitent, il y a lieu d'évaluer les avantages prévus par rapport aux risques possibles pour le nourrisson.

### **EFFETS SECONDAIRES**

Aucun effet secondaire grave attribuable au dipropionate de béclométhasone en suspension aqueuse n'a été signalé. Des essais cliniques contrôlés menés auprès de 269 patients font état des effets secondaires suivants, ainsi que de leur fréquence.

Éternuements	26 %
Picotements	24 %

Angine (mal de gorge)	10 %
Toux	8 %
Épistaxis	7 %
Céphalée	7 %
Étourdissements	6 %
Nausées	6 %
Sécheresse nasale/croûtes	5 %
Léthargie	3 %
Gastralgie	3 %

De rares cas d'ulcération de la muqueuse nasale et de perforation de la cloison des fosses nasales ont été signalés après l'application nasale de corticostéroïdes aqueux et en aérosol.

Exceptionnellement, des infections localisées du nez et du pharynx par *Candida albicans* sont survenues (voir **PRÉCAUTIONS**). L'élévation de la pression intraoculaire en présence de glaucome a parfois, mais rarement, été attribuée à l'administration nasale du dipropionate de béclométhasone. Des réactions d'hypersensibilité immédiates ou tardives, incluant l'urticaire, l'oedème de Quincke, les éruptions et le bronchospasme, ont aussi été signalées après l'emploi du dipropionate de béclométhasone en inhalation orale ou nasale.

Le passage d'un corticostéroïde général à MYLAN-BECLO AQ. peut démasquer des affections allergiques, telles que l'asthme et l'eczéma.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Comme tout autre corticostéroïde nasal, MYLAN-BECLO AQ. risque peu de provoquer une réaction aiguë de surdosage vu la faible quantité d'ingrédient actif qu'il contient. Toutefois, son emploi prolongé à des doses excessives (de plus de 600 µg ou de 12 inhalations par jour) ou son association à d'autres corticostéroïdes peuvent avoir des effets généraux comme l'hypercorticisme et la suppression surrénale. En cas de telles atteintes, il y a lieu de réduire graduellement la dose de MYLAN-BECLO AQ. en suivant les règles prescrites pour l'interruption de la corticothérapie prolongée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être lent. En période de tension physique marquée (infection grave, traumatisme, chirurgie), l'adjonction de corticostéroïdes généraux peut se révéler utile.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Pour les patients de tous âges qui n'ont jamais reçu de corticostéroïdes généraux, la dose usuelle est de deux applications (100 µg de dipropionate de béclométhasone) dans chaque narine deux fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 12 applications (600 µg de dipropionate de béclométhasone) chez l'adulte et huit applications (400 µg de dipropionate de béclométhasone) chez l'enfant.

En cas d'administration concomitante de MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de béclométhasone en suspension aqueuse) et d'autres formes de dipropionate de béclométhasone pour inhalation, la dose quotidienne totale des différents produits ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de dipropionate de béclométhasone.

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-BECLO AQ. chez l'enfant de moins de six ans n'est pas établie.

Puisque l'effet de MYLAN-BECLO AQ. dépend d'une utilisation régulière, il faut recommander au patient d'en faire l'application à intervalles réguliers et non au besoin comme c'est le cas pour d'autres produits d'inhalation nasale. De plus, il y a lieu de lui montrer la bonne méthode d'administration : se moucher, introduire fermement l'embout dans une narine, presser l'autre narine et activer le vaporisateur tout en inspirant par le nez, la bouche fermée.

En présence d'un écoulement nasal exagéré ou d'oedème de la muqueuse nasale, le médicament peut ne pas atteindre le lieu d'action. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser un vasoconstricteur nasal pendant deux ou trois jours avant d'entreprendre le traitement par MYLAN-BECLO AQ.

La prudence s'impose au moment du passage d'une corticothérapie générale prolongée à MYLAN-BECLO AQ. Au départ, il faut administrer ensemble MYLAN-BECLO AQ. et le corticostéroïde général, tout en réduisant par paliers la dose de ce dernier. Si une surveillance étroite est possible, le retrait du corticostéroïde général correspondra à 2,5 mg de prednisone tous les quatre jours. Autrement, le retrait du médicament sera plus lent, d'environ 2,5 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les dix jours. Si des symptômes de sevrage se manifestent, la dose précédente du corticostéroïde général sera reprise pendant une semaine, puis le retrait graduel sera tenté de nouveau.

Le soulagement des symptômes apparaît d'ordinaire dans les quelques jours suivant le début du traitement. Mais dans certains cas, l'amélioration ne se présente pas avant deux semaines. Il est déconseillé d'administrer MYLAN-BECLO AQ. pendant plus de trois semaines en l'absence d'un soulagement symptomatique significatif.

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : dipropionate de bécloéthasone

Nom chimique : dipropionate de chloro-9méthyl-16βtri-hydroxy-11β, 17,21 prégnadiène-1,4 dione-3,20

Formule développée :

Dipropionate de bécloéthasone

Formule moléculaire : C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClO<sub>7</sub>

Poids moléculaire : 521

Description : Le dipropionate de bécloéthasone est une poudre inodore de couleur blanche à blanc crème très légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et facilement soluble dans l'acétone et l'alcool. Son point de fusion est d'environ 212 °C.

Composition : MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de bécloéthasone en suspension aqueuse) est un aérosol nasal en flacon doseur renfermant du dipropionate de bécloéthasone, du chlorure de benzalkonium, de l'eau purifiée, du dextrose, de la cellulose microcristalline, du phényléthanol, du polysorbate et de la carboxyméthylcellulose sodique. Chaque pulvérisation fournit 50 µg de dipropionate de bécloéthasone.

Stabilité et entreposage

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas réfrigérer.

## **PRÉSENTATION ET FORMES POSOLOGIQUES**

MYLAN-BECLO AQ. (dipropionate de bécloéthasone en suspension aqueuse) est une suspension de dipropionate de bécloéthasone présentée dans un flacon de verre ambré muni d'un atomiseur-doseur et d'un embout nasal. Chaque pulvérisation libère 50 µg de dipropionate de bécloéthasone. Un flacon fournit 200 doses.

## **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

MYLAN-BECLO AQ.  
Aérosol nasal  
(Dipropionate de béclo méthasone en suspension aqueuse)  
50 µg par vaporisation dosée

Avant d'utiliser votre aérosol nasal MYLAN-BECLO AQ., veuillez lire attentivement la présente notice thérapeutique et suivre le mode d'emploi.

### **Mode d'emploi**

1. Retirez le capuchon protecteur et le collet de blocage de l'embout nasal. Agitez le flacon.
2. La première fois que vous utilisez le vaporisateur, amorcez la pompe en appuyant sur la collerette blanche avec l'index et le majeur tout en soutenant le flacon avec le pouce. Appuyez jusqu'à l'obtention d'une fine pulvérisation. L'aérosol est maintenant prêt à l'emploi. Seule la première utilisation ne devrait requérir l'amorçage de la pompe.
3. Mouchez-vous doucement. Bouchez une narine. Penchez légèrement la tête vers l'avant et, tout en maintenant le flacon bien droit, introduisez l'embout nasal avec soin dans l'autre narine.
4. Pour chaque pulvérisation prescrite par le médecin, poussez fermement et une seule fois la collerette blanche avec l'index et le majeur tout en soutenant le flacon avec le pouce. Inspirez lentement par la narine et expirez par la bouche.
5. Répétez le procédé pour l'autre narine.
6. Remplacez le collet de blocage et le capuchon protecteur.

### **Posologie**

Il est essentiel que vous utilisiez l'aérosol nasal MYLAN-BECLO AQ. régulièrement aux intervalles recommandés par le médecin. Vous ne devez ni interrompre le traitement ni changer la dose sans consulter le médecin. Les enfants n'utiliseront l'aérosol nasal MYLAN-BECLO AQ. qu'en présence d'un adulte connaissant le mode d'emploi.

Pour les patients de tous âges qui n'ont jamais reçu de corticostéroïdes généraux, la dose usuelle est de deux applications (100 µg de dipropionate de béclo méthasone) dans chaque narine deux fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 12 applications (600 microgrammes de dipropionate de béclo méthasone) chez l'adulte et huit applications (400 microgrammes de dipropionate de béclo méthasone) chez l'enfant. Il ne faut pas administrer l'aérosol nasal MYLAN-BECLO AQ. aux enfants de moins de six ans.

### **Pendant le traitement**

Communiquez avec votre médecin si :

- vous n'avez obtenu aucune amélioration après trois semaines;
- vous présentez une irritation nasale;
- vous avez des sécrétions nasales colorées (jaunes ou vertes);
- vous souffrez d'hémorragies nasales répétées.

### **Attention**

L'aérosol nasal MYLAN-BECLO AQ. n'est pas conçu pour apporter un soulagement immédiat de la congestion nasale, mais pour corriger l'affection sous-jacente responsable des symptômes. Il peut s'écouler quelques jours (et même jusqu'à deux semaines) avant que vous ne constatiez une amélioration.

### **Entretien**

Pour nettoyer l'embout nasal, retirez le capuchon protecteur blanc et le collet de blocage. Soulevez doucement la collerette blanche pour dégager l'embout nasal. Lavez ce dernier et le capuchon protecteur à l'eau froide. Séchez-les et replacez-les ainsi que le collet de blocage.

Si l'embout nasal se bouche, enlevez le capuchon protecteur, retirez complètement la pompe et faites-la tremper dans l'eau tiède pendant quelques minutes. Puis rincez-la à l'eau froide, séchez-la et remettez-la en place.

Jetez l'aérosol nasal trois mois après la première utilisation.

## **PHARMACOLOGIE**

**Métabolisme** : Deux préparations de dipropionate de béclo méthasone marquées au tritium, l'une sur le carbone 16, l'autre sur le groupe propionate C<sub>21</sub>, ont servi à l'étude du métabolisme *in vitro* du médicament dans des tranches de poumon humain et dans un homogénat de poumon de rat. Dans les deux cas, le médicament a été rapidement métabolisé en 17-monopropionate de béclo méthasone et plus lentement en béclo méthasone.

Des rats en espace clos ont été exposés à 19 pulvérisations de 50 µg de dipropionate de béclo méthasone sur une période de cinq minutes. La concentration la plus élevée de radioactivité s'est trouvée dans le nez et la bouche. Deux heures après l'inhalation, la radioactivité tissulaire avait diminué d'environ 80 %. La concentration pulmonaire se situait entre 140 et 420 ng/g. Extrapolée au traitement humain, l'exposition totale des rats correspond à 12 fois la dose unique recommandée.

**Excrétion** : Après administration orale de 4 à 10 mg/kg de dipropionate de béclo méthasone radioactif à des rats, de 50 à 90 % étaient excrétés dans les selles et de 1,5 à 4,4 % dans l'urine après quarante-huit heures. Dans les selles, le médicament s'est retrouvé inchangé dans une proportion de 65 % et, en petites quantités, sous forme de propionate de béclo méthasone et de béclo méthasone. L'urine contenait de petites quantités de chaque métabolite. Chez l'homme, les métabolites sont les mêmes que chez le rat. Après administration orale, de 10 à 15 % de la radioactivité est apparue dans l'urine et de 35 à 65 % dans les selles.

**Effet glucocorticoïde** : Des essais thymolytiques menés chez des souris traitées par voie orale ou sous-cutanée ont donné des résultats similaires à ceux qui ont porté sur la bétaméthasone. Chez le rat, l'effet thymolytique du dipropionate de béclométhasone est très faible.

Chez la souris, le test du stockage du glycogène a montré une activité correspondant à un dixième de celle de la dexaméthasone. Chez le rat, le médicament n'a pas entraîné de stockage du glycogène. L'épreuve de la suppression hypophyso-surrénalienne chez la souris a montré une activité trois fois supérieure à celle de la bétaméthasone après administration sous-cutanée de 40 µg/kg de dipropionate de béclométhasone. Chez le rat cependant, seule une dose élevée de 100 mg/kg a indiqué la possibilité d'une légère suppression hypophysaire.

**Activité minéralocorticoïde** : Les changements électrolytiques survenus après administration de 100 ou de 1000 µg/kg de dipropionate de béclométhasone à des rats surrénalectomisés ont révélé une activité minéralocorticoïde minime.

**Activité anti-inflammatoire** : L'activité anti-inflammatoire du dipropionate de béclométhasone telle qu'évaluée par deux épreuves, l'oedème provoqué par la carragénine et le formol, et l'inhibition du granulome provoqué par un pellet de coton, s'est révélée entre neuf et quarante fois plus grande que celle de l'hydrocortisone.

Somme toute, le dipropionate de béclométhasone est un puissant corticostéroïde anti-inflammatoire chez le rat et la souris. Toutefois, il agit comme un glucocorticoïde puissant chez la souris tandis que chez le rat il n'a pratiquement pas d'effets glucocorticoïdes typiques.

**Pharmacologie humaine** : L'inhalation de 1 à 4 mg par jour de dipropionate de béclométhasone pendant quatre semaines a établi que la dose de 1 mg ne produit pas de suppression surrénalienne. À 2 mg/kg, les résultats sont équivoques et à 4 mg, la suppression surrénalienne est évidente.

Des études menées auprès de cinq volontaires pendant quatre semaines ont montré que l'adjonction d'une dose quotidienne de 1 mg de dipropionate de béclométhasone nasal à celle de 1 mg de dipropionate de béclométhasone administré par voie bronchique ne mène pas à la suppression surrénalienne.

**Essais cliniques** : Une étude en double aveugle et double placebo a comparé l'aérosol nasal aqueux de dipropionate de béclométhasone à l'aérosol classique de dipropionate de béclométhasone sous pression auprès de 373 patients atteints de rhinite saisonnière, y compris 51 enfants de 12 ans ou moins. Pour les deux préparations, le régime posologique était de deux applications (100 µg) dans chaque narine deux fois par jour (400 µg/jour). Après deux semaines de traitement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quant aux scores des symptômes ou à l'utilisation concomitante d'antihistaminiques en comprimés. Selon les évaluations des médecins, les deux préparations de dipropionate de béclométhasone ont été d'une efficacité égale pour réduire et maîtriser la symptomatologie nasale, 72 % des patients de chaque groupe ayant présenté une réponse thérapeutique «bonne»

ou «très bonne». Au total, 224 effets secondaires supposés ont été signalés au cours de l'étude, également divisés entre les deux groupes de traitement.

Quarante-deux sujets ont participé à une étude de groupes parallèles, en double aveugle et en double feinte. Cette étude visait à comparer l'efficacité et la tolérabilité d'un aérosol nasal contenant une suspension aqueuse de dipropionate de béclo méthasone à celle de l'aérosol sous pression classique dans le traitement des symptômes de la rhinite saisonnière. Chaque patient a reçu 100 µg de dipropionate de béclo méthasone dans chaque narine deux fois par jour durant 14 jours. L'évaluation quotidienne des scores des symptômes ainsi que l'appréciation du traitement par le médecin et le patient ont montré que les deux aérosols étaient aussi efficaces pour soulager les symptômes, la fréquence des effets secondaires étant faible et similaire. L'aérosol aqueux peut être considéré comme un autre traitement efficace de la rhinite saisonnière.

## **TOXICOLOGIE**

### **TOXICOLOGIE ANIMALE**

Toxicité aiguë : La DL<sub>50</sub> orale est supérieure à 3g/kg chez la souris et à 1 g/kg chez le rat. Cobayes, lapins, chats et chiens ont survécu à des doses orales uniques de 60 mg de dipropionate de béclo méthasone, mais ils ont présenté de la diarrhée sanglante et de l'inflammation des voies intestinales.

Toxicité subaiguë : Des rats ont reçu du dipropionate de béclo méthasone par voie sous-cutanée à raison de 0,9 à 100 mg/kg par jour pendant une semaine et de 0,02 à 3 mg/kg pendant quatre semaines. Aucune mortalité n'a été signalée. Les doses élevées ont ralenti la croissance et réduit les phosphates inorganiques et les protéines sériques. Une élévation de l'ALAT a été observée. Deux rats ont présenté de l'inflammation chronique des bronches. Chez le chien, l'injection intramusculaire quotidienne de dipropionate de béclo méthasone à raison de 0,5 à 4,5 mg/kg durant quatre semaines a réduit le nombre des leucocytes et amené des changements organiques classiques des glucocorticoïdes.

Toxicité chronique : Chez le rat, l'injection sous-cutanée de dipropionate de béclo méthasone à raison de 0,1 mg/kg à 300 mg/kg par jour pendant trois à six mois a amené une baisse de l'appétit et du poids corporel, une réduction du nombre des leucocytes et des lymphocytes, une augmentation de l'ALAT, de l'ASAT et des phosphatases alcalines ainsi que des dépôts de glycogène et de gras dans le foie. Les groupes recevant les doses élevées ont présenté de l'irritation et des indurations aux points d'injection. Aucune mortalité spontanée n'a été signalée.

Effet local de l'inhalation sur les poumons : Cent cinquante rats ont été exposés de façon intermittente au dipropionate de béclo méthasone en aérosol pendant vingt-six semaines à des doses considérées comme étant dix, vingt et quarante fois la dose recommandée pour l'homme. De plus, au cours des treize dernières semaines d'exposition, certains rats ont reçu des doses orales quotidiennes de dipropionate de béclo méthasone correspondant à dix, trente et cent fois la dose thérapeutique de l'homme, pour tenir compte de la possibilité d'une ingestion importante du médicament lors de l'inhalation. Aucun changement pathologique macroscopique d'origine

médicamenteuse ne s'est manifesté. L'examen histologique a révélé que la plupart des animaux présentaient de faibles accumulations lymphocytaires péribronchiques et périvasculaires. Certains animaux montraient des signes de maladie respiratoire chronique, souvent observée chez les rats de laboratoire.

Des chiens ont été exposés à des vaporisations de 50 et de 100 µg de dipropionate de béclométhasone pendant trois mois, ce qui correspond à environ deux cent cinquante fois l'exposition chez l'homme. Aucune détérioration des voies respiratoires attribuable au médicament n'a été observée.

## **TOXICOLOGIE HUMAINE**

Des biopsies nasales réalisées chez des patients traités par le dipropionate de béclométhasone en aérosol nasal pendant six semaines n'ont présenté aucune anomalie d'origine médicamenteuse.

Le dipropionate de béclométhasone en aérosol nasal aqueux a été administré à quarante volontaires en bonne santé qui ont évalué la préparation quant à son pouvoir irritant. Aucun des sujets n'a jugé que le produit causait une irritation assez importante pour compromettre le traitement.

**ÉPREUVES TÉRATOGENÈS** : Des souris traitées du jour 1 au jour 18 de la gestation par des doses sous-cutanées de 3 mg/kg/jour ont présenté une élévation du nombre des sites de résorption, une diminution du nombre des foetus vivants et une réduction du poids des petits nés vivants. Les fentes palatines et le retard dans la maturation du sternum ont également augmenté. Ces résultats se comparent à ceux obtenus avec l'hydrocortisone à une dose correspondante (60 mg/kg/jour).

Chez des lapines ayant reçu du dipropionate de béclométhasone à raison de 0,1 mg/kg/jour du jour 1 au jour 13 de la gestation, une résorption complète des foetus est survenue. La dose de 0,01 mg/kg/jour n'a eu aucun effet toxique sur les lapines enceintes, mais les petits ont parfois présenté une fente palatine. À la dose de 0,005 mg/kg/jour, aucun effet tératogène ne s'est manifesté.

Des études portant sur des rats, des souris et des lapins ont établi que la béclométhasone administrée par voie sous-cutanée augmente les résorptions foetales et les anomalies congénitales.