



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION

20 avril 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	EFLOW RAPID , système de nébulisation
Modèles et références :	Un seul modèle disponible
Fabricant :	PARI PHARMA Gmbh (Allemagne)
Demandeur :	PARI PHARMA Gmbh (France)
Données disponibles :	<p>Les performances techniques du système de nébulisation EFLOW RAPID ont été établies selon la méthode d'essai décrite dans la norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation.</p> <p>La publication d'une étude randomisée, croisée, multicentrique, en ouvert, réalisée dans sept CRCM (Centre de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose) français a été soumise. L'étude a comparé, chez 25 patients atteints de mucoviscidose, les performances de deux systèmes de nébulisation (nébuliseur à tamis EFLOW RAPID versus nébuliseur pneumatique LC PLUS) en termes de rapidité de nébulisation de la tobramycine. L'étude a également mesuré la concentration de tobramycine dans le mucus bronchique et dans le sérum sanguin des patients.</p>
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique des médicaments destinés à être nébulisés- l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité de la maladie
Indications :	Aérosolthérapie pour le traitement de la mucoviscidose
Éléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none">- spécifications techniques Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.- modalités de prescription et d'utilisation Le tamis de nébulisation doit être renouvelé tous les 3 mois.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV par rapport aux systèmes de nébulisation pneumatiques, compte tenu de sa rapidité de nébulisation.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le dossier de renouvellement d'inscription devra actualiser les données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Environ 4500 patients

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Un seul modèle disponible

■ Conditionnement

Le système de nébulisation EFLOW RAPID contient :

- le générateur,
- le nébuliseur à tamis,
- le câble de 1,25 m assurant la liaison entre le générateur et le nébuliseur,
- le bloc d'alimentation international,
- le chargeur avec piles rechargeables,
- le sac de transport et la pochette du nébuliseur,
- le dispositif EASYCARE d'aide au nettoyage du tamis.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie »

L'utilisation de EFLOW RAPID n'est pas recommandée chez les enfants de moins de deux ans, étant donné l'importance du débit d'aérosol produit.

Historique du remboursement

Le 29 septembre 2004, la Commission a donné un avis favorable à l'inscription par nom de marque du système de nébulisation EFLOW (version antérieure de EFLOW RAPID) sur la LPPR avec une ASA de niveau IV (mineure) par rapport aux autres systèmes de nébulisation, liée à sa rapidité de nébulisation. EFLOW a été inscrit au chapitre 1^{er} du titre I^{er} de la LPPR par arrêté du 11 février 2005 publié au JO du 23 février 2005 :

101C05.34 : location hebdomadaire générateur eFLOW, PARI

101C05.35 : achat semestriel, membrane et nébuliseur eFLOW, PARI

Les systèmes de nébulisation sont actuellement pris en charge au travers de différents forfaits de location proposés par l'intermédiaire d'un prestataire de services, à l'exception des consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation qui sont à patient unique. Si la location est décrite de manière générique, les couples générateurs-nébuliseurs pris en compte dans ces forfaits sont inscrits sous nom de marque. La Commission a recommandé par avis du 10 janvier 2007, leur inscription sous description générique. Cet avis définit les indications, les spécifications techniques, les conditions de prescription et d'utilisation ainsi que le contenu de la prestation¹.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. Commission du 10 janvier 2007. « *Systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie* ». www.has-sante.fr

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par TÜV SÜD product service (0123), Allemagne

■ Description

Le système de nébulisation est composé du générateur de courant et du nébuliseur à tamis connecté directement ou à l'aide d'un câble de 1,25 m. Le dispositif fonctionne par vibrations du tamis au contact du liquide à nébuliser. Le tamis en acier inoxydable est percé d'environ 3000 trous (diamètre individuel 4 µm). Il est entouré par un circuit piézoélectrique circulaire. Quand le courant électrique est transmis par le générateur de courant au circuit piézoélectrique circulaire, celui-ci se dilate et se contracte entraînant des mouvements ultra-rapides du tamis (100 kHz) d'avant en arrière de quelques µm sur le liquide créant ainsi "un effet micropompe" qui projette la solution médicamenteuse à travers les trous produisant ainsi un aérosol calibré.

Caractéristiques techniques	
Dimensions du nébuliseur (L x H x T)	5 cm x 6,3 cm x 14,5 cm
Dimensions du générateur	diamètre 11,6 cm x hauteur 4 cm
Poids du générateur	170 grammes (275 grammes avec 4 piles AA)
Poids du nébuliseur	60 grammes
Volume minimal de la cuve	2 ml
Volume maximal de la cuve	6 ml

Le nébuliseur EFLOW RAPID est une modification du nébuliseur EFLOW. La cuve de EFLOW RAPID a été modifiée par rapport à celle de EFLOW afin d'en augmenter le volume résiduel. Ainsi, la dose de tobramycine délivrée au patient n'excède pas celle obtenue avec le nébuliseur LC PLUS (nébuliseur de référence pour la tobramycine). Le volume d'aérosol produit par EFLOW RAPID est inférieur à celui produit par EFLOW.

Le générateur est garanti 3 ans en France. Le tamis de nébulisation a une longévité comprise entre 3 et 6 mois en fonction du nombre de nébulisations et de leur durée.

■ Fonctions assurées

Nébulisation de solutions médicamenteuses pour l'administration, dans les poumons, de principes actifs destinés à traiter la mucoviscidose (mucolytiques, antibiotiques, autres).

■ Acte ou prestation associée

EFLOW RAPID est destiné à être utilisé par le patient à son domicile, après prescription médicale. Le patient est pris en charge par un prestataire de service. Le générateur de nébulisation est proposé à la location et les consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation sont à patient unique.

Le patient et/ou sa famille doit être formé à la bonne utilisation du matériel par l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose (CRCM) et/ou par le prestataire de service.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / risques liés à l'utilisation

Un système de nébulisation est un dispositif médical comprenant toutes les parties nécessaires à la conversion d'un liquide en aérosol (générateur, nébuliseur, interface patient) et à le rendre propre à l'inhalation ². Le système de nébulisation doit permettre d'obtenir des particules de taille suffisamment réduite pour atteindre la cible voulue. On considère que les particules ayant :

- un diamètre > 5 µm se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures (ORL) ;
- un diamètre compris entre 2 et 6 µm se déposent principalement au niveau trachéo-bronchique (bronchique) ;
- un diamètre compris entre 0,5 et 3 µm se déposent principalement dans les alvéoles (pulmonaire).

La norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002) décrit, notamment, la méthode d'essai pour le débit d'aérosol produit et le calibrage des particules ³. Les performances techniques du système de nébulisation EFLOW RAPID ont été établies selon la méthode normative. Elles sont décrites comme suit :

Performances selon les critères de la norme NF EN 13544.1 / annexe CC*	
Débit d'aérosol	0,33 ml/minute
Quantité d'aérosol produit	0,80 ml
Diamètre aérodynamique médian massique	4,1 µm
% particules de diamètre < 5 µm	65 %

* mesures faites avec 2 ml de NaF et les paramètres respiratoires suivants : fréquence 15, VT 500 ml, inspiration = expiration

Le système de nébulisation EFLOW RAPID permet d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondent aux recommandations pour le traitement de la mucoviscidose (site d'action bronchique).

Au vu des caractéristiques techniques et de la fonction des systèmes de nébulisation, le rapport performances/risques du système de nébulisation EFLOW RAPID est favorable pour l'administration de médicaments par aérosolthérapie dans le traitement de la mucoviscidose.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les soins de la mucoviscidose sont multiples et quotidiens. Leur suivi rigoureux est essentiel pour l'état de santé du patient, notamment pour prévenir les aggravations. En constante amélioration aussi bien du point de vue de l'efficacité que du confort d'utilisation, les soins de la mucoviscidose restent néanmoins contraignants et doivent être suivis à vie par les patients. En période « normale », ils durent entre 1 et 2 heures par jour (séance de kinésithérapie quotidienne, aérosols, nombreux médicaments). En période de surinfection, ils peuvent atteindre 5 à 6 heures par jour (cures d'antibiotiques à domicile ou hospitalisations).

Près de 75% des patients atteints de mucoviscidose reçoivent des traitements, par voie inhalée, à visée respiratoire. Ces médicaments inhalés sont proposés sous forme d'aérosols-doseurs pressurisés, d'inhalateurs de poudre sèche et de nébuliseurs. Les nébuliseurs sont les plus prescrits car de nombreux médicaments ne sont disponibles que sous forme liquide.

² B. Dautzenberg, MH Becquemin, JP Chaumazeau, P Diot, pour les membres du groupe aérosolthérapie (GAT). « Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation » Rev Mal Respir 2007;24 :751-7

³ Norme NF EN 13544-1. « Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants » (février 2002)

Les médicaments les plus utilisés en nébulisation dans la mucoviscidose sont les fluidifiants (la rhDNase et le sérum salé hypertonique), les antibiotiques (tobramycine et colistine) et les bronchodilatateurs⁴.

Le système de nébulisation sert de vecteur à l'administration d'un produit. Son service attendu est conforme au service attendu du médicament ou produit à administrer.

L'alternative à l'utilisation du système EFLOW RAPID est l'utilisation des autres systèmes de nébulisation disponibles (à tamis, pneumatiques, ultrasoniques). Cependant, les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pratiquement plus utilisés dans la mucoviscidose car ils ne sont pas adaptés aux médicaments thermolabiles (ex : RhDNase, tobramycine).

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie⁵

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires autosomiques récessives graves. La mucoviscidose entraîne l'épaississement de toutes les sécrétions du corps humain. Ce manque de fluidité va provoquer des difficultés au niveau des voies respiratoires et digestives. Les bronches peuvent s'encombrer et s'infecter provoquant toux et expectorations. Les voies et canaux digestifs (intestins, pancréas, foie) peuvent également être obstrués, provoquant des problèmes de digestion.

Pour les enfants qui naissent en 2008, l'espérance de vie est de 46 ans, alors qu'elle n'était que de 7 ans en 1965. L'âge moyen de décès de l'ensemble des patients est de 27 ans.

2.2 Epidémiologie de la pathologie⁵

Chaque année en France, plus de 200 enfants naissent atteints de la mucoviscidose. Deux millions de français sont porteurs du gène responsable de la maladie, soit une personne sur 30. En France, environ 6 000 personnes sont atteintes de mucoviscidose. Les patients sont suivis en France par 49 centres de soins pluridisciplinaires spécialisés, les CRCM (Centre de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose).

2.3 Impact

EFLOW RAPID répond à un besoin thérapeutique déjà couvert par les autres systèmes de nébulisation disponibles.

Au total, le Service Attendu du système de nébulisation EFLOW RAPID dans le traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie est suffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale, en raison de :

- ***l'intérêt thérapeutique des médicaments destinés à être nébulisés,***
- ***l'intérêt de santé publique compte tenu de la gravité de la pathologie.***

⁴ JC Dubus, S. Ravilly pour le groupe aérosolthérapie (GAT) de la SPLF et le groupe aérosols et mucoviscidose (GRAM) de la société française de la mucoviscidose. « *Aérosolthérapie dans la mucoviscidose* » Rev Mal Respir 2008 ;25 :989-98

⁵ Site internet « vaincre la mucoviscidose » http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/m/mucoviscidose.php

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

L'entretien quotidien du nébuliseur doit être impérativement réalisé selon les recommandations de la notice (nettoyage, désinfection, séchage).

Le tamis de nébulisation a une longévité limitée, comprise entre 3 et 6 mois en fonction de la fréquence et de la durée d'utilisation, suite à son obstruction progressive malgré l'entretien quotidien.

La Commission recommande le renouvellement du tamis de nébulisation tous les 3 mois dans le cadre du forfait de prestation.

■ Conditionnement

Le générateur et le nébuliseur à tamis sont fournis à l'unité.

Amélioration du Service Attendu

Le demandeur a soumis la publication d'une étude randomisée, croisée, multicentrique, en ouvert, réalisée dans sept CRCM (Centre de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose) français⁶. L'étude a comparé, chez 25 patients atteints de mucoviscidose, les performances de deux systèmes de nébulisation (EFLOW RAPID versus le nébuliseur pneumatique LC PLUS) en termes de rapidité de nébulisation de la tobramycine. L'étude a également mesuré la concentration de tobramycine dans le mucus bronchique et dans le sérum sanguin des patients. La méthodologie et l'ensemble des résultats de cette étude sont décrits en annexe.

Cette étude a montré un temps de nébulisation plus court avec le nébuliseur EFLOW RAPID (environ 8 min) qu'avec le nébuliseur LC PLUS (environ 17 min). Les concentrations sériques de tobramycine ont été comparables avec les deux nébuliseurs (EFLOW RAPID et LC PLUS) et inférieures aux seuils de toxicité systémique. Les concentrations de tobramycine dans le mucus ont présenté une grande variabilité inter-individuelle. Aucun effet indésirable de bronchospasme n'a été reporté durant l'étude.

Une étude, réalisée par le demandeur PARI, a comparé les performances techniques des nébuliseurs pneumatiques LC PLUS et LC STAR à celle de EFLOW RAPID pour la nébulisation de colimycine. Cette étude ne peut pas être retenue par la Commission car elle n'a fait l'objet que d'une communication affichée en 2006.

La rapidité de nébulisation de EFLOW RAPID peut permettre un gain de temps pour les patients atteints de mucoviscidose, particulièrement lorsque plusieurs nébulisations quotidiennes sont prescrites. Selon l'avis d'experts, lorsqu'une seule nébulisation quotidienne est nécessaire, les contraintes d'entretien de EFLOW RAPID pourraient être supérieures au gain de temps et de confort. Dans ce cas, l'utilisation d'un nébuliseur à usage unique peut être recommandée pour favoriser la sécurité bactérienne.

En conclusion, au vu des données soumises, la Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA de niveau IV) pour EFLOW RAPID par rapport aux systèmes de nébulisation pneumatiques, compte tenu de sa rapidité de nébulisation.

⁶ Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, Murriss-Espin M, Mely L, Dominique S et al. "Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis" J Cyst Fibros. 2009 8(5):332-7

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

▪ **Conditions de renouvellement**

Le dossier de renouvellement d'inscription devra actualiser les données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

▪ **Durée d'inscription proposée**

5 ans

Population cible

Parmi les 6 000 patients atteints de mucoviscidose en France, plus de 75% d'entre eux reçoivent des médicaments nébulisés, soient 4 500 patients⁵.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, Murriss-Espin M, Mely L, Dominique S et al. "Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis" J Cyst Fibros. 2009 8(5):332-7
Type de l'étude	Etude multicentrique comparative randomisée croisée en ouvert entre deux systèmes de nébulisation : PARI LC PLUS (nébuliseur pneumatique) et EFLOW RAPID (nébuliseur à tamis) pour nébuliser la tobramycine (TOBI)
Date et durée de l'étude	Non précisées
Objectif de l'étude	Evaluer les durées de nébulisation et les concentrations de principe actif dans le mucus bronchique et le sérum sanguin avec EFLOW RAPID et comparer ces résultats à ceux obtenus avec le nébuliseur de référence PARI LC PLUS (mentionné dans l'AMM de TOBI).
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic de mucoviscidose ▪ Age ≥ 6 ans ▪ Infection à <i>P. aeruginosa</i> documentée ▪ Patients capables d'expectorer ▪ VEMS > 25% valeur théorique ▪ Patients cliniquement stables ▪ Patients pouvant tolérer 1 semaine sans traitement par aminoside
Cadre et lieu de l'étude	CRCM des Hôpitaux Cochin, Debré (AP-HP, Paris), Albert Calmette (CHU Lille), Lyon Sud, Renée Sabran (HCL), Larrey (CHU Toulouse), Charles Nicolle (CHU Rouen)
Produits étudiés	PARI LC PLUS (nébuliseur pneumatique) et EFLOW RAPID (nébuliseur à tamis) Administration de tobramycine 300 mg deux fois par jour pendant 2 semaines (+ matin de J15) avec chaque nébuliseur.
Critères de jugement	Pas de définition d'un critère de jugement principal. Les critères évalués sont : observance, durée de nébulisation, paramètres pharmacocinétiques, tolérance.
Taille de l'échantillon	26 patients inclus. 1 patient sorti d'étude pour événement indésirable grave après randomisation et avant début du traitement.
Méthode de randomisation	Chaque patient a successivement utilisé les deux appareils pendant deux semaines, selon la randomisation, séparées par une période de vidange thérapeutique de 1 semaine
Méthode d'analyse des résultats	Pas d'analyse statistique formalisée à cause de la faible taille de l'échantillon
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	25 patients. 22 patients ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique du sérum et 21 patients dans celle du mucus. L'analyse pharmacocinétique ne peut être effectuée que les patients ayant reçu la première dose et au moins les 4 dernières doses de tobramycine dans les deux périodes de traitement (pour s'assurer d'atteindre l'état d'équilibre).
Durée du suivi	1 semaine après fin des traitements
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Le groupe EFLOW RAPID suivi de LC PLUS comptait 13 patients (dont 7 de sexe masculin) d'âge moyen 27.6 ans (22 à 44 ans) avec un VEMS moyen de 59.8% ± 22,7 %. Le groupe LC PLUS suivi de EFLOW RAPID comptait 12 patients (dont 8 de sexe masculin) d'âge moyen 24.6 ans (19 à 32 ans) et un VEMS moyen de 52.6% ± 20,2 %.

Résultats	<p>- Observance : 98,4 ± 2,7 % et 96,6 ± 6,4 % pour EFLOW RAPID, dans les périodes 1 et 2 respectivement. 99,1 ± 2,1 % et 97,1 ± 4,6% pour LC PLUS, dans les périodes 1 et 2 respectivement.</p> <p>- Temps de nébulisation (mesuré chez les 21 patients disposant de l'analyse pharmacocinétique) Les durées de nébulisation mesurées avec LC PLUS étaient de 17,6 ± 4,0 min à J1 et 16,0 ± 2,8 min à J15. Les durées de nébulisation mesurées avec EFLOW RAPID étaient de 7,4 ± 1,7 min à J1 et 9,2 ± 5,1 min à J15. Les différences sont en faveur de EFLOW RAPID vs LC PLUS à J1 avec - 10,5 min [IC95% : -12,6 à -8,3 ; p< 0,0001] et à J15 avec - 7,7 min [IC95% : -9,0 à -6,5 ; p< 0,0001].</p> <p>- Concentrations de tobramycine Les concentrations dans le mucus ont présenté une grande variabilité inter-individuelle. Les concentrations sériques ont été comparables avec EFLOW RAPID et avec LC PLUS, et inférieurs aux seuils de toxicité systémique.</p> <p>Paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine dans le mucus bronchique (n = 21) et le sérum (n = 22) après inhalation avec EFLOW RAPID et avec LC PLUS</p> <table border="1" data-bbox="331 555 1437 904"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">J1</th> <th colspan="2">J15</th> </tr> <tr> <th>EFLOW RAPID</th> <th>LC PLUS</th> <th>EFLOW RAPID</th> <th>LC PLUS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">mucus</td> </tr> <tr> <td>C₀ (µg/g)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>148 ± 354</td> <td>65 ± 107</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (µg/g)</td> <td>981 ± 1191</td> <td>754 ± 927</td> <td>1572 ± 2182</td> <td>769 ± 823</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>0,5 (0,5 – 2)</td> <td>0,5 (0,5 – 1,5)</td> <td>0,5 (0,5 – 2)</td> <td>0,5 (0,5 – 2)</td> </tr> <tr> <td>ASC₀₋₈ (µg.h/g)</td> <td>1688 ± 2046</td> <td>1511 ± 1744</td> <td>3731 ± 7235</td> <td>1941 ± 2301</td> </tr> <tr> <td colspan="5">sérum</td> </tr> <tr> <td>C₀ (µg/g)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,1 ± 0,2</td> <td>0,1 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (µg/g)</td> <td>0,7 ± 0,6</td> <td>0,9 ± 0,5</td> <td>1,2 ± 1,0</td> <td>1,3 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (h)</td> <td>0,75 (0,5 – 2)</td> <td>1,0 (0,5 – 2)</td> <td>0,5 (0,5 – 1,5)</td> <td>0,5 (0,5 – 1)</td> </tr> <tr> <td>ASC₀₋₈ (µg.h/g)</td> <td>2,6 ± 2,5</td> <td>3,6 ± 1,3</td> <td>4,8 ± 3,5</td> <td>5,1 ± 2,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>ASC : Aire sous la courbe – C₀ : Concentration résiduelle avant administration – C_{max} : Concentration maximale – T_{max} : Temps pour atteindre C_{max}. Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type sauf pour T_{max} où elles sont exprimées en médiane (intervalle)</p>		J1		J15		EFLOW RAPID	LC PLUS	EFLOW RAPID	LC PLUS	mucus					C ₀ (µg/g)	-	-	148 ± 354	65 ± 107	C _{max} (µg/g)	981 ± 1191	754 ± 927	1572 ± 2182	769 ± 823	T _{max} (h)	0,5 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 1,5)	0,5 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 2)	ASC ₀₋₈ (µg.h/g)	1688 ± 2046	1511 ± 1744	3731 ± 7235	1941 ± 2301	sérum					C ₀ (µg/g)	-	-	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,1	C _{max} (µg/g)	0,7 ± 0,6	0,9 ± 0,5	1,2 ± 1,0	1,3 ± 0,7	T _{max} (h)	0,75 (0,5 – 2)	1,0 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 1,5)	0,5 (0,5 – 1)	ASC ₀₋₈ (µg.h/g)	2,6 ± 2,5	3,6 ± 1,3	4,8 ± 3,5	5,1 ± 2,6
			J1		J15																																																							
EFLOW RAPID		LC PLUS	EFLOW RAPID	LC PLUS																																																								
mucus																																																												
C ₀ (µg/g)	-	-	148 ± 354	65 ± 107																																																								
C _{max} (µg/g)	981 ± 1191	754 ± 927	1572 ± 2182	769 ± 823																																																								
T _{max} (h)	0,5 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 1,5)	0,5 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 2)																																																								
ASC ₀₋₈ (µg.h/g)	1688 ± 2046	1511 ± 1744	3731 ± 7235	1941 ± 2301																																																								
sérum																																																												
C ₀ (µg/g)	-	-	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,1																																																								
C _{max} (µg/g)	0,7 ± 0,6	0,9 ± 0,5	1,2 ± 1,0	1,3 ± 0,7																																																								
T _{max} (h)	0,75 (0,5 – 2)	1,0 (0,5 – 2)	0,5 (0,5 – 1,5)	0,5 (0,5 – 1)																																																								
ASC ₀₋₈ (µg.h/g)	2,6 ± 2,5	3,6 ± 1,3	4,8 ± 3,5	5,1 ± 2,6																																																								
Effets indésirables	<p>Le seuil prédéfini de concentration systémique potentiellement toxique n'a pas été dépassé. Aucun bronchospasme n'a été reporté. Il n'y a eu aucune interruption de traitement parmi les 25 patients. Les principaux effets indésirables ont été : - pour EFLOW RAPID: céphalées (32%), toux (12%), dyspnée (12%) - pour LC PLUS : céphalées (28%), douleurs abdominales (12%)</p>																																																											