

Effets du doléglavir sur la fonction rénale

L'effet du doléglavir sur la fonction rénale a été évalué dans le cadre d'un essai ouvert, randomisé, à trois voies, parallèle et contrôlé par placebo chez des sujets sains (n = 37) qui ont reçu 50 mg de doléglavir une fois par jour (n = 12), 50 mg de doléglavir deux fois par jour (n = 13) ou un placebo une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, déterminée par prélevement d'urine sur 24 heures, a été observée avec les deux doses de doléglavir après 14 jours de traitement chez les sujets ayant reçu 50 mg une fois par jour (diminution de 9 %) et 50 mg deux fois par jour (diminution de 13 %). Aucune des deux doses de doléglavir n'a eu d'effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire réel (déterminé par la clairance du médicament sonde, l'iohexol) ou sur d'élevé plasmatique produit effectif (déterminé par la clairance du médicament sonde, l'hyperparathyroïdisme) par rapport au placebo.

12.3 Pharmacocinétique chez l'adulte

Doléglavir, émtricitabine et ténofovir alafémidate : Les expositions systémiques moyennes comparables à doléglavir, émtricitabine et de ténofovir alafémidate combinés (50 mg/200 mg/25 mg) étaient comparables à celles des comprimés Triviray de ViiV Healthcare, (contenant 50 mg de doléglavir) et des comprimés Descovy de Gilead Sciences, Inc., États-Unis (contenant 200 mg d'émtricitabine et 25 mg de ténofovir alafémidate), respectivement, lorsque des doses uniques ont été administrées à des sujets sains à jeun.

Absorption des aliments sur la pharmacocinétique de cette association à dose fixe de doléglavir, émtricitabine et de ténofovir alafémidate n'a pas été étudiée.

Excès de doléglavir : La pharmacocinétique de doléglavir a été évaluée chez des sujets adultes sains et des sujets adultes infectés par le VIH-1. L'exposition au doléglavir était généralement similaire chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Les estimations des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du doléglavir chez les adultes infectés par le VIH-1 sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Estimations des paramètres pharmacocinétiques du doléglavir à l'état d'équilibre chez les par le VIH-1

Paramètres	50 mg une fois par jour	Paramètres géométriques (%CV)
ASC ₀₋₁₂ (mg/h/mL)	53,6 (27)	
C _{max} (mg/mL)	3,67 (20)	
C _{min} (mg/mL)	1,11 (46)	

Après administration orale du doléglavir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées à 1 à 3 heures après la prise. En cas d'administration unique, l'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint en 4 jours environ, avec des rapports d'accumulation moyens pour l'ASC₀₋₁₂ de 2,0, pour C_{max} de 1,2 et 1,5. Le doléglavir est un substrat de la P-gp *in vitro*. La biodisponibilité absolue du doléglavir n'a pas été évaluée. Le doléglavir est fortement lié (supérieur ou égal à 88,9 %) aux protéines plasmatiques humaines après les doses *in vivo* et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique de doléglavir. Une étude de distribution (VdR) après administration de 50 mg une fois par jour est estimée à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population.

Excrétion capillaire-rachidien (LCR) : Chez 12 sujets n'ayant jamais reçu de traitement et prenant 50 mg de doléglavir par jour en association avec l'abacavir/3TC, l'état d'équilibre pharmacocinétique a été atteint à 12 heures après la prise. L'analyse pharmacocinétique a été réalisée à l'aide d'un modèle formel par optimisation du rapport LCR/échantillon de 13,2 mg par mL (intervalle : 3,74 mg par mL à 18,3 mg par mL) 2,6 heures après l'administration de la dose, après 15 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été évaluée.

Le doléglavir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL_R) de 1,0 L par heure d'après les analyses pharmacocinétiques de population.

Le doléglavir est principalement métabolisé par l'UGT1A1, avec une certaine contribution du CYP3A.

Dans une méta-analyse d'essai sur des sujets sains, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n = 7) ont montré un mauvais métabolisme du doléglavir avec une clairance du doléglavir inférieure de 32 % à celle des autres génotypes. Les sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) ont montré une ASC₀₋₁₂ de 46 % par rapport aux sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme normal par l'UGT1A1 (n = 41).

Après une dose orale unique de [¹⁴C] doléglavir, 53 % de la dose totale a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose totale ont été excrétés dans l'urine, sous forme d'urée glucuronidée de doléglavir (18,5 % de la dose totale), d'un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone bêta-oxo (2,0 % de la dose totale) et de son produit de la méthylation hydroxyde (3,6 % de la dose totale). L'émtricitabine, l'antimétabolite du médicament inchangé était faible (moins de 1 % de la dose).

FTC et TAF : Les propriétés pharmacocinétiques des composants de la dose fixe de doléglavir et TAF sont présentées dans le tableau 6. Les propriétés pharmacocinétiques des doses multiples de FTC et TAF de son métabolite, le ténofovir, sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 6. Propriétés pharmacocinétiques des composants de la dose fixe d'émtricitabine et de ténofovir alafémidate

	Emtricitabine	Ténofovir alafémidate
Absorption		
T _{max} (h)	3	1
Effet d'un repas riche en graisses (sur rapport sur jeûne) ^a	Rapport ASC ₀₋₁₂ = 0,89 (0,89, 0,83) Rapport C _{max} = 0,74 (0,69, 0,78)	Rapport ASC ₀₋₁₂ = 1,75 (1,64, 1,88) Rapport C _{max} = 0,85 (0,75, 0,95)
Distribution		
La saur protéines plasmatiques humaines	< 4	~ 80
Source des données relatives à la liaison des protéines	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Rapport sang/plasma	0,6	1,0
Métabolisme		
Métabolisme	Non significativement métabolisé	Catéchénase A1 (PMBOs) CYP3A (néphrotoxicité) CYP3A (néphrotoxicité)
Élimination		
Principale voie d'élimination	Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Métabolisme (~80% de la dose orale)
T _{1/2} (h)	10	0,51
% de la dose excrétée dans l'urine ^b	75	< 1,0
% de la dose excrétée dans les fèces ^c	13,7	31,7

PMBOs = cellules mononucléaires du sang périphérique; CYP3A = cytochrome P-450 3A.

^a Les valeurs se réfèrent au rapport moyen géométrique (rapas riche en graisses/jeûne) dans les paramètres pharmacocinétiques et (intervalle de confiance à 90 %). Rapas riche en calories et en graisses ~ 3800 kcal, 50% de graisses.

^b *In vivo*, le TAF est métabolisé dans les cellules pour former du ténofovir (métabolite principal), qui est phosphorylé en didésoxythymidine (dTT) et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la catéchénase A dans les FMCs et les macrophages, et par la CYP3A dans les hépatocytes. L'exposition au TAF n'a pas été affectée par l'administration concomitante de l'éfavirenz, sous-métabolite réducteur du CYP3A.

^c Les valeurs se réfèrent à la médiane de la demi-vie plasmatique terminale. Il est à noter que la métabolite pharmacocinétique, le didésoxythymidine, a une demi-vie de 10 à 180 heures dans les FMCs.

^d Dosage dans les études de la dose de masse : FTC (administration d'une dose unique de 140 mg) d'émtricitabine après doses d'émtricitabine pendant 10 jours ; TAF (administration d'une dose unique de 140 mg) ténofovir alafémidate.

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'émtricitabine, du ténofovir alafémidate et de son métabolite, le ténofovir, après administration orale avec des aliments chez des adultes infectés par le VIH

Paramètres Moyennes (CV%)	Emtricitabine ^a	Ténofovir alafémidate ^a	Ténofovir ^b
C _{max} (microgramme par mL)	2,1 (20,2)	0,16 (5,1)	0,02 (26,1)
ASC ₀₋₁₂ (microgramme-heure par mL)	11,7 (16,6)	0,21 (7,8)	0,29 (24,7)
C _{min} (microgramme par mL)	0,10 (46,7)	NA	0,01 (28,5)

CV = Coefficient de variation ; NA = Non applicable.

^a Analyse pharmacocinétique de population dans un essai de phase 2 chez des adultes infectés par le VIH et traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^b Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et ayant jamais reçu de traitement, traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^c Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et ayant jamais reçu de traitement, traités par FTC-TAF avec EVG-COBI (N = 841).

Patients séropositifs

Patients pédiatriques : Les données pharmacocinétiques de doléglavir, émtricitabine et de ténofovir alafémidate sont une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée pour les patients pesant moins de 25 kg (55 livres).

Doléglavir : La pharmacocinétique du doléglavir a été évaluée dans l'étude M1401 (P1083) chez des enfants pédiatriques infectés par le VIH-1. Les données pharmacocinétiques des doses de 50 mg de doléglavir ont été comparées à celles des comprimés du doléglavir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1. L'analyse pharmacocinétique a été réalisée à l'aide d'un modèle formel par optimisation du rapport LCR/échantillon de 13,2 mg par mL (intervalle : 3,74 mg par mL à 18,3 mg par mL) 2,6 heures après l'administration de la dose, après 15 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été évaluée.

FTC et TAF : Les expositions au FTC et au TAF ont été observées chez 24 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et ayant reçu 50 mg de doléglavir une fois par jour et le FTC-TAF avec EVG-COBI étaient plus élevées (20,5 à 80 % par rapport au placebo) que les expositions observées avec l'émtricitabine et le ténofovir alafémidate ; cependant, augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement significative (tableau 8).

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'émtricitabine, du ténofovir alafémidate et de son métabolite, le ténofovir, après administration orale de FTC-TAF avec EVG-COBI chez des adultes infectés par le VIH de 6 à moins de 12 ans

Paramètres Moyennes (CV%)	Emtricitabine	Ténofovir alafémidate	Ténofovir ^b
C _{max} (microgramme par mL)	3,4 (22,3)	0,31 (20,8)	0,03 (26,1)
ASC ₀₋₁₂ (microgramme-heure par mL)	20,9 (18,9)	0,33 (24,4)	0,29 (24,7)
C _{min} (microgramme par mL)	0,11 (24,3)	NA	0,02 (28,5)

CV = Coefficient de variation ; NA = Non applicable.

^a D'après l'analyse pharmacocinétique intensive d'un essai mené chez des enfants infectés par le VIH-1 et traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^b D'après l'analyse pharmacocinétique intensive d'un essai mené chez des enfants infectés par le VIH-1 et traités par FTC-TAF avec EVG-COBI (N=24).

^c Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^d Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^e Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^f Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^g Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^h Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

ⁱ Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^j Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^k Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^l Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^m Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

ⁿ Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^o Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^p Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^q Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^r Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^s Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^t Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^u Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^v Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^w Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^x Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^y Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^z Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{aa} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ab} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ac} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ad} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ae} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{af} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ag} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ah} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ai} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{aj} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ak} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{al} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{am} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{an} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ao} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ap} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{aq} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{ar} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

^{as} Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC-TAF avec EVG-COBI ont diminué (23 % pour l'ASC₀₋₁₂) et les expositions au FTC-TAF étaient similaires à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI. Les expositions moyennes au TAF ont diminué (23 %) par rapport à celles observées chez les adultes traités par FTC-TAF avec EVG-COBI.

Rapport moyen géométrique (90 % CI) des Paramètres pharmacocinétiques de doléglavir avec ou sans co