

2/86 mbi

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/1/2014



20mg

TS-ONE Capsule 20

Batch No.
Mfg Date
Expiry Date

TS-ONE Capsule 20

20mg

56 capsules

TS-ONE Capsule 20. Thuốc bán theo đơn. Thành phần: Mỗi viên nang chứa: Tegarur 20mg; Gimeracil 5,8mg; Oteracil kali: 19,6mg. Hộp 56 viên nang. Dùng đường uống. Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng & cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì kín. **Đề xa tâm tay trẻ em.** Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Số lô SX, ngày SX, HD: xin xem mục Batch No., Mfg. Date, Expiry Date trên bao bì. Nhà SX Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 1-27, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8444, Japan. Đóng gói tại: OLIC (Thailand) LTD, 166 Moo 16 Bangpa-in Industrial Estate, Udomsorayuth Road, Bangpa-in District, Ayutthaya province, Thailand. Nhà nhập khẩu:.....

Reg.No/SDK: xx xxxx xx

56 capsules

TS-ONE Capsule 20

20mg

20mg



TS-ONE Capsule 20

20mg

R Prescription only

56 capsules

TS-ONE Capsule 20

20mg

Each capsule contains:
Tegarur 20mg
Gimeracil 5.8mg
Oteracil Potassium 19.6mg



Manufactured by:
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
1-27, Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku,
Tokyo, 101-8444, Japan



20mg

TS-ONE Capsule 20

20mg 56 capsules

Indication, contraindication, dosage & administration and other information:
Please read the enclosed package insert.
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE INSTRUCTIONS BEFORE USE.**

Oral route
Pack Size: 56 oral capsules in blister packing.
Storage: Store at temperature below 30°C,
in a light container

20mg

Blister label



TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg
TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg	TS - ONE Capsule 20 Tegafur 20mg Gimeracil 5.8mg Oteracil potassium 19.6mg

Manufactured by: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. Repacked by: OLIC (Thailand) LTD., Thailand

Batch Number: XXXX Exp: xx/xx/xxxx

Aluminum pillow



TS - ONE Capsule 20
Tegafur20mg
Gimeracil5.8mg
Oteracil potassium 19.6mg

Manufactured by:
TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-27, Nandanashi-cho Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
Repacked by: OLIC (Thailand) LTD.

Rx-Thuốc bán theo đơn

TS-ONE[®] Capsule 20

TS-ONE[®] Capsule 25

(Tegafur, Gimeracil và Oteracil kali)

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng TS-ONE[®]. Ngoài ra, khi sử dụng TS-ONE[®] cần tuân thủ chặt chẽ hướng dẫn dùng và cách dùng.



I. MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Tên thuốc	TS-ONE [®] Capsule 20	TS-ONE [®] Capsule 25
Hoạt chất	Mỗi viên nang chứa: Tegafur (FT) 20 mg, Gimeracil (CDHP) 5,8 mg và Oteracil kali (Oxo) 19,6 mg	Mỗi viên nang chứa: Tegafur (FT) 25 mg, Gimeracil (CDHP) 7,25 mg và Oteracil kali (Oxo) 24,5 mg
Tá dược	Lactose hydrate, Magnesi stearat	Lactose hydrate, Magnesi stearat
Mô tả	TS-ONE [®] là viên nang cứng, có thân và nắp nang màu trắng đục, chứa bột và cốm màu trắng.	TS-ONE [®] là viên nang cứng, có nắp nang màu da cam và thân nang màu trắng đục, chứa bột và cốm màu trắng.
Hình thức	Nang số 4 	Nang số 4
Kích thước và khối lượng	Tổng chiều dài nang: 14.5 mm Đường kính nắp nang: 5.2 mm Đường kính thân nang: 5.0 mm Khối lượng xấp xỉ: 179 mg	Tổng chiều dài nang: 14.5 mm Đường kính nắp nang: 5.2 mm Đường kính thân nang: 5.0 mm Khối lượng xấp xỉ: 214 mg
Mã sản phẩm	TC442	TC443

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng

3. CHỈ ĐỊNH

TS-ONE[®] được chỉ định ở người lớn để điều trị ung thư dạ dày tiến triển khi được dùng phối hợp với cisplatin.

4. LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Nên nuốt nguyên cả viên nang với nước sau bữa ăn.

Liều dùng

Liều chuẩn khuyến cáo dựa trên các nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân người châu Á và khác với liều khuyến cáo ở bệnh nhân người da trắng.

Liều chuẩn khuyến cáo của TS-ONE[®] theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA) khi được dùng phối hợp với cisplatin được liệt kê trong Bảng 1. Liều dùng hai lần mỗi ngày vào buổi sáng và buổi tối trong 21 ngày liên tiếp, sau đó là thời gian nghỉ 14 ngày (1 chu kỳ điều trị). Chu kỳ điều trị này được lặp lại mỗi 5 tuần.

Diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân phải được tính toán lại và điều chỉnh liều TS-ONE[®] cho phù hợp nếu cân nặng của bệnh nhân tăng hoặc giảm $\geq 10\%$ so với cân nặng đã sử dụng để tính diện tích bề mặt cơ thể trước đây và sự thay đổi rõ ràng là không liên quan đến ứ dịch.

Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân được điều trị bằng TS-ONE[®] và nên thực hiện thường xuyên các xét nghiệm bao gồm huyết học, chức năng gan, chức năng thận và điện giải trong huyết thanh. Nên ngừng thuốc nếu bệnh tiến triển hoặc quan sát thấy độc tính không thể chấp nhận được.

Nếu cần, nên cho bệnh nhân dùng thuốc chống nôn và thuốc chống tiêu chảy.

Giám liều TS-ONE[®] khi phối hợp với cisplatin được cho trong Bảng 2.

Liều khuyến cáo của cisplatin với chế độ điều trị này là 60 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày thứ 8 của mỗi chu kỳ điều trị. Nên ngừng cisplatin sau 6 chu kỳ mà không ngừng TS-ONE[®]. Nếu ngừng cisplatin trước 6 chu kỳ, việc điều trị bằng TS-ONE[®] đơn độc có thể tiếp tục trở lại khi các tiêu chuẩn để bắt đầu lại được đáp ứng.

Nếu cần rút ngắn thời gian nghỉ trị liệu, cần thực hiện sau khi biết chắc rằng không có những bất thường do thuốc từ những phát hiện trong phòng thí nghiệm (xét nghiệm huyết học, xét nghiệm chức năng gan và thận) và không xảy ra các triệu chứng dạ dày-ruột, nghĩa là không phải do vấn đề về an toàn của thuốc. Phải có thời gian nghỉ tối thiểu là 7 ngày.

Bảng 1: Tính toán liều chuẩn theo diện tích bề mặt cơ thể (m²)

Diện tích bề mặt cơ thể (m ²)	Mỗi liều* (2 liều/ngày)	Số viên nang cho mỗi liều (2 liều/ngày)	
		Viên nang 20 mg* (màu trắng)	Viên nang 25 mg* (màu cam/màu trắng)
< 1,25	40 mg	2	0
1,25 - < 1,5	50 mg	0	2
≥ 1,5	60 mg	3	0

* Dược thể hiện dưới dạng hàm lượng tegafur

Điều chỉnh liều trong quá trình điều trị

Tổng quát

Độc tính do dùng TS-ONE® phối hợp với cisplatin cần được xử trí bằng điều trị triệu chứng và/hoặc gián đoạn điều trị hoặc giảm liều. Phải thông báo cho bệnh nhân dùng TS-ONE® phối hợp với cisplatin về các nguy cơ và hướng dẫn họ liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu xảy ra độc tính trung bình hoặc nặng.

Không thay thế các liều đã bị bỏ qua do độc tính. Ví dụ nếu bệnh nhân nôn sau khi uống một liều thì không nên dùng lại liều đó.

Một khi đã giảm liều TS-ONE® thì không nên tăng liều trở lại.

Tiêu chuẩn thay đổi liều TS-ONE®

Bất kỳ sự thay đổi liều nào theo từng bước đối với TS-ONE® do nhiễm độc hoặc không dung nạp thuốc nên được thực hiện theo Bảng 2. Việc giảm liều nên theo từng mức giảm 10 mg, với liều thấp nhất là 40 mg. Có thể áp dụng tối đa 2 lần giảm liều liên tiếp trong trường hợp ngộ độc.

Bảng 2: Giảm liều (được thể hiện dưới dạng hàm lượng tegafur)

Liều khởi đầu		Giảm liều lần 1		Giảm liều lần 2		Giảm liều lần 3
40 mg		Ngưng thuốc		-		-
50 mg	→	40 mg	→	Ngưng thuốc	→	-
60 mg		50 mg		40 mg		Ngưng thuốc

Thay đổi liều TS-ONE® do độc tính khi sử dụng phối hợp với cisplatin có thể được thực hiện theo 2 cách:

- Trong một chu kỳ điều trị 5 tuần
Trong một chu kỳ điều trị, việc điều chỉnh liều nên được thực hiện đối với từng thuốc được cho là có liên quan đến độc tính, nếu có thể thực hiện được sự phân biệt này. Nếu cả hai thuốc được xem là gây ra độc tính hoặc không thể phân biệt được chúng thì lúc đó nên tiến hành giảm liều cho cả hai thuốc theo phác đồ giảm liều được khuyến cáo. Sự thay đổi liều do độc tính của TS-ONE® nên được thực hiện theo Bảng 2 và sự thay đổi liều do độc tính của cisplatin nên được thực hiện theo Bảng 3.

Bảng 3: Giảm liều đối với cisplatin

Liều chuẩn		Giảm liều lần 1		Giảm liều lần 2
60 mg/m ²	→	50 mg/m ²	→	40 mg/m ²

- Lúc bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo
Nếu có chỉ định trì hoãn điều trị đối với TS-ONE® hoặc cisplatin, lúc đó việc sử dụng cả hai thuốc nên được trì hoãn cho đến khi nhận được yêu cầu để bắt đầu lại cả hai thuốc, trừ khi một trong hai thuốc đã bị ngừng vĩnh viễn.

Thay đổi liều TS-ONE® đối với các phản ứng phụ nói chung trừ độc tính về huyết học và độc tính đối với thân

Bảng 4: Phác đồ giảm liều TS-ONE® đối với độc tính liên quan đến điều trị nói chung, ngoại trừ độc tính về huyết học và độc tính đối với thân

Phân độ độc tính ^a	Thay đổi liều TS-ONE® trong 1 chu kỳ điều trị	Điều chỉnh liều TS-ONE® đối với liều tiếp theo/chu kỳ tiếp theo
Độ 1		
Bất kỳ phản ứng có hại nào xảy ra	Điều trị duy trì ở cùng mức liều	Không
Độ 2^{b,c}		
Bất kỳ phản ứng có hại nào xảy ra	Tạm ngưng điều trị cho đến độ 0 hoặc 1	Không
Độ 3 hoặc cao hơn^c		
Phản ứng có hại xảy ra từ đầu tiên	Tạm ngưng điều trị cho đến độ 0 hoặc 1	Giảm 1 mức liều so với mức trước đây

Phản ứng có hại xảy ra lần thứ hai	Tạm ngưng điều trị cho đến độ 0 hoặc 1	Giảm 1 mức liều so với mức trước đây
Phản ứng có hại xảy ra lần thứ ba	Ngừng điều trị	Ngừng điều trị

^a Theo Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về phản ứng có hại (CTCAE) của Chương trình đánh giá Điều trị ung thư, Viện Ung thư quốc gia Mỹ, phiên bản 3.0.

^b Đối với buồn nôn và nôn độ 2, nên tối ưu hóa điều trị chống nôn trước khi tạm ngưng TS-ONE®.

^c Tùy theo quyết định của bác sĩ điều trị, bệnh nhân có thể tiếp tục được điều trị mà không giảm liều hoặc gián đoạn điều trị đối với những phản ứng phụ (không phân biệt cấp độ) được cho là không có khả năng trở nên nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng (ví dụ rụng tóc, thay đổi chức năng tình dục và da khô).

Thay đổi liều trong độc tính đối với thận

Độ thanh thải creatinin (CrCl) phải được xác định đối với mỗi chu kỳ trước khi bắt đầu điều trị vào ngày thứ nhất.

Bảng 5: Thay đổi liều TS-ONE® và cisplatin theo trị số độ thanh thải creatinin lúc bắt đầu chu kỳ điều trị

Độ thanh thải creatinin	Thay đổi liều TS-ONE® lúc bắt đầu chu kỳ điều trị	Thay đổi liều cisplatin lúc bắt đầu chu kỳ điều trị
≥ 50 ml/phút	Không điều chỉnh liều	Việc giảm liều nên theo đúng Bảng 3 tùy theo tình trạng của bệnh nhân.
30 – 49 ml/phút	Giảm liều lần 1 trong Bảng 2	
≤ 30 ml/phút	Không khuyến cáo	

Thay đổi liều đối với độc tính về huyết học

Bảng 6: Độc tính về huyết học làm tạm ngưng điều trị bằng TS-ONE®

Đơn vị	Bạch cầu trung tính	Tiểu cầu	Haemoglobin	Thay đổi liều TS-ONE®
IU	< 0,5 x 10 ⁹ /lít	< 25 x 10 ⁹ /lít	4 mmol/l	Tạm ngưng điều trị cho đến khi đáp ứng tiêu chuẩn để tiếp tục điều trị trở lại (xem Bảng 7) và lúc đó tiếp tục dùng thuốc trở lại ở mức liều giảm

Tiêu chuẩn để tiếp tục điều trị trở lại bằng TS-ONE®

Bảng 7: Tiêu chuẩn tối thiểu để tiếp tục điều trị trở lại bằng TS-ONE® sau khi tạm ngưng do độc tính

Độc tính không phải huyết học	Độc tính về huyết học
Phục hồi các phản ứng phụ dẫn đến ngừng lại ở trị số cơ bản hoặc độ 1	Số lượng tiểu cầu ≥ 100x10 ⁹ /lít
Độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút	Số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1,5 x 10 ⁹ /lít
	Haemoglobin ≥ 6,2 mmol/lít

Độ thanh thải creatinin (CrCl) phải được tính lúc bắt đầu mỗi chu kỳ trước khi bắt đầu điều trị bằng TS-ONE® vào ngày thứ nhất.

Thay đổi liều đối với các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

- Suy thận nhẹ (Độ thanh thải creatinin 51-80 ml/phút)
Không khuyến cáo điều chỉnh liều chuẩn ở bệnh nhân suy thận nhẹ.
- Suy thận trung bình (Độ thanh thải creatinin 30-50 ml/phút)
Liều chuẩn khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận trung bình là 20 mg/m², 2 lần/ngày (được thể hiện dưới dạng hàm lượng tegafur).
- Suy thận nặng (Độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút)
Mặc dù mức tiếp xúc hàng ngày được cho là gần tương tự như 5-FU ở bệnh nhân bị suy thận nặng ở liều 20 mg/m², 1 lần/ngày so với 30 mg/m², 2 lần/ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, không khuyến cáo sử dụng TS-ONE® do có thể có tỷ lệ phản ứng có hại cao hơn về máu và rối loạn hệ bạch huyết trừ khi lợi ích cao hơn rõ rệt so với nguy cơ Chưa có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng TS-ONE® ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối cần phải thăm phân (xem Chống chỉ định).

Người cao tuổi

Không khuyến cáo điều chỉnh liều chuẩn ở bệnh nhân ≥ 70 tuổi.

Suy gan

Không khuyến cáo điều chỉnh liều chuẩn đối với bệnh nhân suy gan.

Chủng tộc

Không khuyến cáo điều chỉnh liều chuẩn đối với bệnh nhân thuộc chủng tộc châu Á.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của TS-ONE® ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu. Vì vậy không dùng TS-ONE® cho trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm nặng với các thành phần của TS-ONE®
2. Bệnh nhân bị giảm tủy xương nặng (Bạch cầu trung tính < 1.000 tế bào/mm³)
3. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng (Cuối giai đoạn bệnh thận yêu cầu phải thẩm phân)
4. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (Bilirubin toàn phần > 3 mg/dl)
5. Bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống ung thư nhóm fluoropyrimidin khác bao gồm các liệu pháp điều trị phối hợp với chúng (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác)
6. Tiền sử có các phản ứng nặng và không mong đợi khi điều trị với fluoropyrimidin.
7. Bệnh nhân đang điều trị bằng flucytosin (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác)
8. Phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang nghi ngờ có thai (xem Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú)
9. Phụ nữ cho con bú (xem Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).
10. Đã biết bị thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).
11. Điều trị trong vòng 4 tuần với thuốc ức chế DPD, bao gồm sorivudin hoặc các chất tương tự có liên quan về hóa học như brivudin.
12. Đối với TS-ONE® phối hợp với cisplatin, tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm cisplatin về các chống chỉ định đối với cisplatin.

6. CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

6.1 Chỉ nên điều trị ung thư bằng TS-ONE® dưới dạng đơn thuốc hoặc phối hợp cho những bệnh nhân mà việc điều trị bằng TS-ONE® đã được cho là phù hợp, dưới sự theo dõi của bác sĩ có kinh nghiệm về điều trị ung thư và ở những tổ chức y khoa có thiết bị cấp cứu đầy đủ. Bệnh nhân được điều trị bằng TS-ONE® nên hết sức thận trọng khi lựa chọn với sự tham khảo hướng dẫn sử dụng với mỗi thuốc dùng đồng thời. Chỉ nên dùng TS-ONE® sau khi đã được biết về hiệu quả và nguy cơ, và được thông báo về sự chấp thuận của bệnh nhân hoặc người giám hộ của bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị.

6.2 Do độc tính giới hạn liều dùng (DLT) của TS-ONE® là ức chế tủy xương (xem Các phản ứng phụ), khác với các thuốc nhóm fluorouracil dạng uống thông thường, cần chú ý tới những thay đổi của kết quả xét nghiệm. Các xét nghiệm cần phải được tiến hành thường xuyên.

Hầu hết các phản ứng phụ đều có hồi phục và có thể được kiểm soát bằng điều trị triệu chứng, gián đoạn liều và giảm liều.

6.3 Rối loạn chức năng gan nặng

Vì có thể xảy ra các rối loạn chức năng gan nặng, như viêm gan đột phát, nên kiểm tra chặt chẽ chức năng gan của bệnh nhân bằng các xét nghiệm chức năng gan định kỳ trước khi bắt đầu mỗi đợt điều trị và ít nhất 2 tuần 1 lần để phát hiện sớm các rối loạn gan. Nên theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng khó chịu có thể xảy ra đi kèm chán ăn, đó là những dấu hiệu hoặc triệu chứng chủ quan của rối loạn gan. Nếu xảy ra vàng da (vàng mắt), nên dùng uống TS-ONE® ngay lập tức, và nên tiến hành các xét nghiệm cần thiết.

Sử dụng TS-ONE® ở bệnh nhân mang vi rút viêm gan siêu vi B, bệnh nhân âm tính với kháng nguyên HBs và dương tính với kháng thể HBs, bệnh nhân âm tính với kháng nguyên HBe và dương tính với kháng thể HBs có thể dẫn đến viêm gan siêu vi B tái hoạt động, nên kiểm tra lại tình trạng nhiễm viêm gan trước đây và áp dụng các biện pháp thích hợp trước khi sử dụng TS-ONE®. Sau khi sử dụng TS-ONE®, cần phải chú ý các dấu hiệu, triệu chứng của viêm gan siêu vi B tái hoạt động, nên tiếp tục theo dõi các xét nghiệm chức năng gan hoặc các xét nghiệm marker vi rút.

6.4 Ức chế tủy xương

Ức chế tủy xương liên quan đến điều trị bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm toàn thể huyết cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với TS-ONE®. Cần theo dõi kỹ lưỡng tình trạng bệnh nhân bằng cách thực hiện các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm trước khi bắt đầu mỗi đợt điều trị và ít nhất 2 tuần một lần trong thời gian dùng thuốc. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có số lượng bạch cầu thấp về nhiễm trùng và nguy cơ bị các biến chứng khác do giảm bạch cầu trung tính và điều trị như được chỉ định về mặt y khoa (ví dụ bằng kháng sinh, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt [G-CSF]). Những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp có tăng nguy cơ chảy máu và cần được theo dõi cẩn thận. Nên điều chỉnh liều khi cần thiết (xem Liều lượng và cách dùng).

6.5 Tiêu chảy

Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân bị tiêu chảy, bù dịch và điện giải nếu bị mất nước. Nên thực hiện điều trị dự phòng tiêu chảy như được chỉ định. Việc điều trị chuẩn chống tiêu chảy (ví dụ loperamide) và các chất dịch/điện giải đường tĩnh mạch cần được bắt đầu sớm khi bị tiêu chảy. Ngưng hoặc điều chỉnh liều khi xuất hiện

tiêu chảy độ 2 hoặc nặng hơn nếu các triệu chứng kéo dài mặc dù đã được điều trị đầy đủ. Việc thay đổi liều nên được áp dụng khi cần thiết đối với các phản ứng phụ sớm xảy ra (xem Liều dùng và cách dùng).

6.6 Mất nước

Mất nước và bất kỳ rối loạn điện giải nào liên quan cần được ngăn chặn hoặc điều chỉnh lúc khởi phát. Nên theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu mất nước ở những bệnh nhân chán ăn, suy nhược, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm miệng và tắc nghẽn đường tiêu hóa. Cần xử trí tích cực mất nước bằng cách bù nước và các biện pháp thích hợp khác. Nếu xảy ra tình trạng mất nước độ 2 (hoặc nặng hơn), phải ngưng điều trị ngay lập tức và điều chỉnh mất nước. Không nên tiếp tục điều trị trở lại cho đến khi mất nước và nguyên nhân cơ bản của tình trạng này được điều chỉnh hoặc kiểm soát đầy đủ. Việc thay đổi liều nên được áp dụng khi cần thiết đối với các phản ứng phụ sớm xảy ra (xem Liều dùng và cách dùng).

6.7 Độc tính trên thận

Việc điều trị bằng TS-ONE® phối hợp với cisplatin có thể đi kèm với sự giảm tạm thời về tốc độ lọc của cầu thận chủ yếu gây ra bởi các yếu tố trước thận (ví dụ mất nước, mất cân bằng điện giải, v.v...). Các phản ứng phụ độ 3 hoặc nặng hơn như tăng creatinin huyết, giảm độ thanh thải creatinin, bệnh thận do nhiễm độc và suy thận cấp tất cả đều được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng TS-ONE® (xem Phản ứng phụ). Để phát hiện sớm những thay đổi về chức năng thận trong khi điều trị, cần theo dõi chặt chẽ các thông số về thận (ví dụ creatinin huyết thanh, CrCl).

Gimeracil làm tăng mức tiếp xúc với 5-fluorouracil (5-FU) bằng cách ức chế dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) là enzym chính cho sự chuyển hóa 5-FU. Gimeracil chủ yếu được đào thải qua thận (xem Dược động học). Vì vậy ở những bệnh nhân suy thận, độ thanh thải thận của gimeracil giảm và do đó mức tiếp xúc với 5-FU tăng lên. Độc tính liên quan đến điều trị được cho là có thể tăng khi mức tiếp xúc với 5-FU tăng lên (xem Dược động học).

Mất nước và tiêu chảy có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên thận đối với cisplatin. Tăng lượng nước (lợi tiểu bắt buộc) nên được sử dụng theo tóm tắt đặc tính sản phẩm cisplatin để làm giảm nguy cơ độc tính trên thận liên quan với điều trị bằng cisplatin. Nếu quan sát thấy giảm tốc độ lọc của cầu thận, nên điều chỉnh liều TS-ONE® và/hoặc cisplatin theo phần Liều dùng và cách dùng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

Rối loạn thân nặng bị chống chỉ định (xem Chống chỉ định).

6.8 Độc tính ở mắt

Các rối loạn ở mắt liên quan với điều trị thường gặp nhất ở các bệnh nhân trong các nghiên cứu ở châu Âu/Mỹ được điều trị bằng TS-ONE® phối hợp với cisplatin là rối loạn nước mắt bao gồm tăng chảy nước mắt, khô mắt và hẹp lệ đạo.

Hầu hết các phản ứng ở mắt sẽ qua đi hoặc cải thiện khi ngưng thuốc và điều trị thích hợp (nhỏ nước mắt nhân tạo, thuốc nhỏ mắt kháng sinh, gắn ống thủy tinh hoặc ống silicon ở điếm lệ hoặc tiêu quản lệ và/hoặc sử dụng kính đeo mắt thay vì kính sát tròng). Cần thực hiện các nỗ lực để đảm bảo phát hiện sớm các phản ứng ở mắt bao gồm hỏi ý kiến bác sĩ chuyên khoa mắt sớm trong trường hợp có bất kỳ triệu chứng nào ở mắt kéo dài hoặc giảm thị lực như chảy nước mắt hoặc các triệu chứng ở giác mạc.

Tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm cisplatin về các rối loạn ở mắt được quan sát thấy với việc điều trị bằng cisplatin.

6.9 Thuốc chống đông dẫn xuất coumarin

Những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông dẫn xuất coumarin phải được theo dõi chặt chẽ về đáp ứng chống đông (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế [INR] về thời gian prothrombin hoặc thời gian prothrombin [PT]) và điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác). Việc sử dụng thuốc chống đông dẫn xuất coumarin trong các thử nghiệm lâm sàng đã có liên quan với INR cao và xuất huyết dạ dày-ruột, xu hướng chảy máu, huyết niệu và thiếu máu ở bệnh nhân đang điều trị bằng TS-ONE®.

6.10 Chất gây cảm ứng dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)

Nếu dùng đồng thời một chất gây cảm ứng DPD với TS-ONE®, mức tiếp xúc của 5-FU có thể không đạt đến nồng độ có hiệu quả. Tuy nhiên, vì hiện nay chưa có chất gây cảm ứng DPD nào được biết, không thể đánh giá sự tương tác giữa chất gây cảm ứng DPD và TS-ONE®.

6.11 Bất ổn microsatellite (MSI)

TS-ONE® chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân ung thư dạ dày bị bất ổn microsatellite (MSI). Chưa rõ sự liên quan giữa tính nhạy cảm với 5-FU và MSI ở những bệnh nhân ung thư dạ dày và sự liên quan giữa TS-ONE® và MSI trong ung thư dạ dày chưa được biết.

6.12 Không dung nạp/kém hấp thu glucose/galactose

130
131
132
133
134
135

136
137
138
139
140

Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose/galactose không nên dùng thuốc này.

Sự bất thường về dung nạp glucose có thể nặng thêm.

6.13 Các fluoropyrimidin dạng uống khác

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng so sánh TS-ONE[®] với các hợp chất 5-FU dạng uống khác. Vì vậy không thể sử dụng TS-ONE[®] như là thuốc thay thế cho các sản phẩm 5-FU dạng uống khác (xem Chống chỉ định).

6.14 Viêm phổi kẽ

TS-ONE[®] có thể gây ra hoặc làm nặng thêm viêm phổi kẽ với kết quả có thể gây tử vong. Vì vậy, bệnh nhân phải được kiểm tra tình trạng viêm phổi kẽ trước khi dùng TS-ONE[®], và được theo dõi tình trạng hô hấp và các triệu chứng như ho và sốt trong khi sử dụng TS-ONE[®]. Việc theo dõi nên bao gồm chụp X-quang ngực. Nếu quan sát thấy có khởi đầu hoặc tiến triển của viêm phổi kẽ, nên ngưng TS-ONE[®], và cần thực hiện các biện pháp thích hợp.

6.15 Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, suy tim

Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp nhanh thất) và suy tim (tỷ lệ mắc các phản ứng có hại chưa được biết) có thể xảy ra, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân. Nếu quan sát thấy có đau ngực, ngất, đánh trống ngực, điện tâm đồ bất thường hoặc khó thở, ngưng dùng TS-ONE[®], và thực hiện các biện pháp thích hợp.

6.16 Thân trọng liên quan đến sử dụng

Thận trọng trong việc dùng thuốc này cho bệnh nhân:

Đối với loại thuốc được phân phối trong bao bì đóng gói (PTP), hướng dẫn các bệnh nhân lấy thuốc từ bao bì ra trước khi sử dụng. [Đã có báo cáo rằng, nếu nuốt luôn cả bao bì, những góc nhọn của vi thuốc có thể đâm thủng niêm mạc thực quản, dẫn đến biến chứng nghiêm trọng như viêm trung thất].

6.17 Thân trọng khác

- Đã có báo cáo rằng bệnh bạch cầu cấp tính (trong một số trường hợp đi kèm với giai đoạn tiền ung thư máu) hoặc hội chứng myelodysplastic (MDS) đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị với TS-ONE[®].
- Mặc dù chưa rõ do TS-ONE[®], đã có báo cáo xảy ra nhồi máu não.
- Vì các nghiên cứu cơ bản (trên chuột cống) đã chỉ ra rằng sinh khả dụng của oteracil kali thay đổi khi dùng thuốc trong tình trạng đói, có thể do ức chế phosphoryl fluorouracil và do đó giảm tác dụng chống ung thư của thuốc, nên dùng TS-ONE[®] sau bữa ăn. Hiệu quả và tính an toàn khi điều trị TS-ONE[®] kết hợp với xạ trị vùng bụng chưa được xác định.

7. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

7.1 Tương tác với các thuốc khác

Chưa có các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện ở bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em.

7.2 Các fluoropyrimidin khác

Việc dùng đồng thời với các fluoropyrimidin khác như capecitabin, 5-FU, tegafur hoặc flucytosine có thể dẫn đến độc tính cộng thêm và bị chống chỉ định. Khuyến cáo nên có một thời gian làm sạch thuốc tối thiểu 7 ngày giữa việc sử dụng TS-ONE[®] và fluoropyrimidin khác. Cần tuân theo thời gian làm sạch thuốc được mô tả trong tóm tắt đặc tính sản phẩm của các thuốc fluoropyrimidin khác nếu TS-ONE[®] được dùng tiếp theo các thuốc fluoropyrimidin khác.

7.3 Sorivudin và brivudin

Sorivudin hoặc các chất tương tự có liên quan về mặt hóa học của nó như brivudin ức chế DPD không hồi phục dẫn đến sự tăng đáng kể mức tiếp xúc với 5-FU. Điều này có thể dẫn đến tăng độc tính liên quan đến fluoropyrimidin có ý nghĩa lâm sàng với kết quả có khả năng gây tử vong. Không được sử dụng TS-ONE[®] với sorivudin hoặc brivudin hoặc trong vòng 4 tuần sau liều cuối cùng của sorivudin hoặc brivudin.

7.4 Thuốc ức chế CYP2A6

Vì CYP2A6 là enzym chính chịu trách nhiệm đối với việc chuyển đổi tegafur thành 5-FU, nên tránh dùng đồng thời một thuốc đã biết ức chế CYP2A6 và TS-ONE[®] vì hiệu quả của TS-ONE[®] có thể bị giảm đi.

7.5 Folinat/acid folinic

Chưa có dữ liệu về việc dùng đồng thời acid folinic với TS-ONE[®]. Tuy nhiên các chất chuyển hóa folinat/acid folinic sẽ tạo thành một cấu trúc bậc ba với thymidylat synthase và fluorodeoxyuridin monophosphat (FdUMP), có khả năng làm tăng độc tính của 5-FU đối với tế bào. Cần thận trọng vì acid folinic đã được biết làm tăng hoạt tính của 5-FU.

7.6 Các nitroimidazol, bao gồm metronidazol và misonidazol

Chưa có dữ liệu về việc dùng đồng thời nitroimidazol với TS-ONE[®]. Tuy nhiên nitroimidazol có thể làm giảm độ thanh thải của 5-FU và do đó làm tăng nồng độ của 5-FU trong huyết tương. Cần thận trọng vì việc dùng đồng thời có thể làm tăng độc tính của TS-ONE[®].

7.7 Methotrexat

Chưa có dữ liệu về việc dùng đồng thời methotrexat với TS-ONE[®]. Tuy nhiên polyglutamated methotrexat ức chế enzym tổng hợp thymidylat và dihydrofolat reductase, có khả năng làm tăng độc tính của 5-FU đối với tế bào. Cần thận trọng vì việc dùng đồng thời có thể làm tăng độc tính của TS-ONE[®].

7.8 Clozapin

Chưa có dữ liệu về việc dùng đồng thời clozapin với TS-ONE[®]. Tuy nhiên do khả năng có các tác dụng dược lực học cộng thêm (độc tính đối với tủy xương), cần thận trọng vì việc dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ và mức độ nặng về độc tính đối với huyết học của TS-ONE[®].

7.9 Cimetidin

Chưa có dữ liệu về việc dùng đồng thời cimetidin với TS-ONE[®]. Tuy nhiên việc dùng đồng thời có thể làm giảm độ thanh thải và do đó làm tăng nồng độ của 5-FU trong huyết tương. Cần thận trọng vì việc dùng đồng thời có thể làm tăng độc tính của TS-ONE[®].

7.10 Thuốc chống đông dẫn xuất coumarin

Hoạt tính của thuốc chống đông dẫn xuất coumarin được tăng lên do TS-ONE[®]. Cần thận trọng vì việc dùng đồng thời TS-ONE[®] và trị liệu chống đông dẫn xuất coumarin có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (xem Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

7.11 Phenytoin

Fluoropyrimidin có thể làm tăng nồng độ của phenytoin trong huyết tương khi được dùng đồng thời với phenytoin gây ra ngộ độc phenytoin. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ phenytoin trong máu/huyết tương khi TS-ONE[®] và phenytoin được dùng đồng thời. Nếu được chỉ định, nên điều chỉnh liều lượng phenytoin theo tóm tắt đặc tính sản phẩm phenytoin. Nếu phát sinh ngộ độc phenytoin, cần thực hiện các biện pháp thích hợp.

7.12 Các tương tác thuốc khác

Dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng, allopurinol có thể làm giảm hoạt tính chống khối u do ức chế sự phosphoryl hóa của 5-FU. Vì vậy nên tránh dùng đồng thời với TS-ONE[®].

7.13 Các dạng tương tác khác

Thức ăn

Dùng TS-ONE[®] với bữa ăn làm giảm mức tiếp xúc với oteracil và gimeracil, tác dụng rõ rệt hơn đối với oteracil so với gimeracil. Nên uống TS-ONE[®] với nước sau bữa ăn.

8. KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

8.1 Phụ nữ có khả năng mang thai

Nên khuyên những phụ nữ có khả năng mang thai tránh có thai trong khi đang điều trị bằng thuốc này.

8.2 Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Phải thực hiện các biện pháp tránh thai ở cả bệnh nhân nam và nữ trong khi điều trị và đến 6 tháng sau khi ngừng điều trị bằng TS-ONE[®].

8.3 Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng TS-ONE[®] ở phụ nữ có thai (xem Chống chỉ định). Chưa có dữ liệu về việc sử dụng TS-ONE[®] ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản. Cũng như với các fluoropyrimidin khác, việc sử dụng TS-ONE[®] gây ra chết phôi và gây quái thai ở động vật (xem Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng TS-ONE[®], phải ngừng điều trị và phải làm rõ nguy cơ có thể có đối với thai nhi. Nên xem xét tư vấn về di truyền.

8.4 Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định dùng TS-ONE[®] trong khi cho con bú (xem Chống chỉ định). Chưa rõ có phải TS-ONE[®] hoặc các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có trên động vật đã cho thấy TS-ONE[®] hoặc các chất chuyển hóa của nó được bài tiết trong sữa.

8.5 Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của TS-ONE[®] trên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy TS-ONE[®] dường như không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái (xem Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm cisplatin về ảnh hưởng của cisplatin trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.

9. TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

TS-ONE® có ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc như mệt mỏi, chóng mặt, nhìn mờ và buồn nôn là những phản ứng bất lợi thường gặp của TS-ONE® khi dùng kết hợp với cisplatin. Do đó, nên thận trọng trong khi lái xe hay vận hành máy móc.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

10.1 Tóm tắt về tính an toàn

Tổng quan tính an toàn của TS-ONE® dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở 578 bệnh nhân điều trị dùng đơn trị liệu. Trong 578 bệnh nhân điều trị với TS-ONE® đơn trị liệu, tỷ lệ có phản ứng bất lợi là 87,2% (504 bệnh nhân). Các phản ứng phụ thường gặp nhất đã được báo cáo gồm giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, rối loạn tiêu hóa (đặc biệt là tiêu chảy, viêm miệng, buồn nôn), chán ăn, rối loạn da (đặc biệt là phát ban, sẩn tồ), và khó chịu.

10.2 Danh sách các tác dụng không mong muốn

TS-ONE® đơn trị liệu

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng TS-ONE® xem xét bởi các điều tra viên được liệt kê trong bảng dưới đây cho TS-ONE® đơn trị liệu. Các nhóm sau đây được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn theo tần số: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100). Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân (n = 578) được điều trị bằng TS-ONE® đơn trị liệu.

Ngoài ra, để có thêm thông tin tác dụng không mong muốn do sử dụng kết hợp TS-ONE® với cisplatin dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng được tóm tắt trong một bảng riêng dưới đây.

Bảng 8: Tóm tắt các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân (n = 578) được điều trị bằng TS-ONE® đơn trị liệu.

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp Tất cả các mức	Thường gặp Tất cả các mức	Ít gặp Tất cả các mức
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng			Herpes simplex, viêm quanh móng, viêm họng, viêm mũi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm hồng cầu, giảm haematocrit, giảm hemoglobin, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu	Tăng bạch cầu ái toan	Yếu tố đông máu bất thường, giảm tế bào lympho, tăng tế bào lympho, tăng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm cảm giác ngon miệng		
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác, giảm xúc giác	Mất vị giác, cảm giác bỏng rát, chóng mặt, đau đầu, giảm vị giác
Rối loạn về mắt		Tăng chảy nước mắt	Rối loạn điều tiết, đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, đau mắt, viêm giác mạc, xung huyết mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, ngứa mắt
Rối loạn mạch máu			Đỏ bừng, viêm tĩnh mạch, hiện tượng Raynaud, suy mạch máu
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Khó thở, chảy máu cam, bệnh phổi kẽ, ho có đờm, phù phổi, khó chịu thanh quản, đau hầu họng
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng	Đau bụng, đau bụng trên, nôn	Khó chịu ở bụng, chướng bụng, viêm môi, táo bón, khô miệng, khó tiêu, viêm ruột, ợ hơi, phân nhợt màu, loét dạ dày, viêm dạ dày, loét tá tràng, đau lưỡi, sưng môi, rối loạn lưỡi, giảm xúc giác

			miệng, tiếng động tiêu hóa bất thường
Rối loạn gan mật	Tăng alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, tăng bilirubin máu	Tăng alkaline phosphatase, tăng Urobilinogen nước tiểu	Tăng bilirubin máu, vàng da
Da và các rối loạn mô dưới da	Phát ban, rối loạn sắc tố,	Rụng tóc, ngứa, tróc da	Mụn nước, viêm da, viêm da bóng nước, khô da, chàm, hồng ban, xuất huyết dưới da, hội chứng Palmar - plantar erythrodysesthesia (hội chứng tay chân), ban đỏ phát ban, ngứa phát ban, rối loạn da, xước da, nứt da, tổn thương da, loét da, mày đay, sắc tố móng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Đau cơ, cứng cơ xương
Rối loạn thận và tiết niệu		Tăng urê máu, xuất hiện glucose niệu, xuất hiện glucose protein niệu	Protein niệu, tăng creatinin máu, giảm thanh thải creatinin thận
Rối loạn chung và bệnh ở vị trí sử dụng	Mệt mỏi	Sốt	Khó chịu ở ngực, bệnh trầm trọng hơn, phù nề mắt, cảm thấy nóng, rối loạn màng nhầy, phù
Những nghiên cứu	Tăng lactate dehydrogenase máu, giảm protein toàn phần	Giảm tỷ lệ albumin globulin, giảm albumin máu, giảm canxi máu, giảm máu kali, giảm natri máu, giảm cân	Giảm alanine aminotransferase, tăng tỷ lệ globulin albumin, giảm chlorid máu, tăng chlorid máu, giảm cholinesterase máu, tăng đường huyết, tăng kali máu, giảm huyết áp, tăng huyết áp, giảm huyết áp tâm thu, giảm urê máu, tăng nhiệt độ cơ thể, điện tâm đồ bất thường, giảm PO2

Bảng 9: Tóm tắt các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân (n = 148) được điều trị bằng TS- ONE® kết hợp với cisplatin

Phân loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp Tất cả các mức	Thường gặp Tất cả các mức	Ít gặp Tất cả các mức
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính	Giảm hồng cầu, giảm haematocrit	Giảm lympho bào, tăng bạch cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm cảm giác ngon miệng	Mất nước	
Rối loạn hệ thần kinh	Loạn vị giác	Nhồi máu não, chóng mặt, rối loạn di chuyển, xáo trộn cảm giác, loạn khứu giác	
Rối loạn về mắt	Tăng tiết nước mắt	Viêm bờ mi kết mạc	Viêm mi mắt, kích ứng mắt, sợ ánh sáng
Rối loạn tai và mê đạo		Giảm nhạy cảm	U tai
Rối loạn tim			Suy tim sung huyết
Rối loạn mạch			Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Chảy máu cam, nấc cục	
Rối loạn tiêu hóa	Viêm miệng, tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn	Ăn không tiêu	Đau bụng, đau bụng trên, viêm môi, táo bón, viêm lưỡi, tăng tiết nước bọt

Rối loạn gan mật	Tăng aspartate aminotransferase, tăng alanine aminotransferase, tăng bilirubin máu	Tăng Urobilinogen nước tiểu, tăng alkaline phosphatase	Tăng gamma-glutamyltransferase
Da và các rối loạn mô dưới da	Phát ban tróc vảy, rối loạn sắc tố	Tróc da, rụng tóc, hội chứng Palmar-plantar erythrodysesthesia	Mụn nước, ban đỏ, ngứa, mày đay
Rối loạn thận và tiết niệu	Xuất hiện protein nước tiểu, tăng creatinin máu	Tăng urê máu, xuất hiện glucose niệu,	Khó tiểu, giảm thanh thải creatinin thận, giảm lượng nước tiểu
Rối loạn chung và bệnh ở vị trí sử dụng	Mệt mỏi	Phù ngoại vi, phù, sốt	Cảm giác nóng, rối loạn màng nhầy
Những nghiên cứu	Giảm albumin máu, giảm cân	Giảm protein toàn phần, tăng cân, giảm kali máu, tăng kali máu, giảm natri máu	Giảm canxi máu, tăng canxi máu, tăng đường huyết, tăng natri máu, tăng acid uric máu

10.3 Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

10.3 (i) Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng

(1) Giảm tủy xương, thiếu máu tan huyết: vì có thể xảy ra giảm tủy xương như giảm toàn thể huyết cầu, mất hạt bạch cầu (triệu chứng: sốt, đau họng và khó chịu), giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu (tỷ lệ được đề cập ở trên) và thiếu máu tan huyết (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên kiểm soát chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên tiến hành các biện pháp thích hợp như ngưng điều trị TS-ONE®.

Vì đã có báo cáo về những bệnh nhân tử vong do sốc nhiễm khuẩn hoặc đông máu rải rác nội mạch do bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng (nhiễm khuẩn huyết) gây ra bởi sự ức chế tủy xương, phải thận trọng tránh sự xuất hiện hoặc nặng thêm tình trạng nhiễm trùng hoặc xu hướng chảy máu.

(2) Đông máu lan tỏa nội mạch (DIC): vì có thể xảy ra đông máu lan tỏa nội mạch (DIC) (0,4%), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào trong các xét nghiệm máu bao gồm tổng số tiểu cầu, mức FDP huyết thanh và mức fibrinogen huyết tương, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp phù hợp.

(3) Rối loạn chức năng gan nặng như viêm gan ác tính: Các rối loạn chức năng gan nghiêm trọng như viêm gan ác tính (bao gồm viêm gan siêu vi B tái hoạt động) (chưa rõ tỷ lệ mắc) có thể xảy ra, nên theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh bằng các xét nghiệm chức năng gan định kỳ. Nếu có dấu hiệu bất thường nào xảy ra, nên có các biện pháp hỗ trợ thích hợp như ngưng dùng TS-ONE®.

(4) Viêm ruột non nặng (0,5%): vì có thể xảy ra viêm ruột non-kết xuất huyết và viêm ruột non-kết hoại tử cục bộ, nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có các triệu chứng nặng như đau bụng bất thường và tiêu chảy, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp phù hợp.

(5) Viêm phổi kẽ: vì có thể xảy ra viêm phổi kẽ (0,3%) (các triệu chứng sớm: ho, thờ đốc, khó thở và sốt), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp như chụp X-quang phổi và điều trị bằng corticosteroid.

TS-ONE® có thể gây ra hoặc làm nặng thêm viêm phổi kẽ có thể gây tử vong. Do đó phải kiểm tra bệnh nhân về sự hiện diện của viêm phổi kẽ trước khi điều trị bằng TS-ONE® và theo dõi thích hợp về tình trạng hô hấp và sự khởi phát các triệu chứng như ho và sốt trong khi điều trị bằng TS-ONE®. Việc theo dõi nên bao gồm cả chụp X-quang ngực. Nếu quan sát thấy sự khởi phát hoặc tiến triển của viêm phổi kẽ, phải ngưng điều trị bằng TS-ONE® và thực hiện các biện pháp thích hợp.

(6) Viêm miệng nặng, loét dạ dày – ruột, xuất huyết dạ dày – ruột và thủng dạ dày – ruột: Vì có thể xảy ra viêm miệng nặng (chưa rõ tỷ lệ mắc), loét dạ dày – ruột (0,5%), xuất huyết dạ dày – ruột (0,3%) và thủng dạ dày – ruột (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp như chụp X-quang khoang bụng.

(7) Rối loạn chức năng thận cấp tính và hội chứng thận hư: vì có thể xảy ra rối loạn chức năng thận nặng như rối loạn loại chức năng thận cấp tính và hội chứng thận hư (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp.

(8) Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson: Vì có thể xảy ra hoại tử thượng bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp.

(9) Rối loạn thần kinh chức năng bao gồm bệnh lý não chất trắng hoặc các triệu chứng khác: Vì có thể xảy ra bệnh lý não chất trắng (triệu chứng chính bao gồm rối loạn ý thức, mất điều hòa não và các triệu chứng giống mất trí nhớ), rối loạn ý thức, mất định hướng, ngủ gà, hưng cảm nhẹ, hội chứng ngoại tháp, rối loạn ngôn ngữ, liệt chân tay, rối loạn dáng đi, đái dầm hoặc rối loạn cảm giác (chưa rõ tỷ lệ gặp các phản ứng bất lợi này), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân và nếu có bất kỳ triệu chứng nào, nên dừng uống TS-ONE®.

(10) Viêm tụy cấp tính: Vì có thể xảy ra viêm tụy cấp tính (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có đau bất thường hoặc tăng amylase huyết thanh, nên dừng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp.

(11) Globin cơ niệu kịch phát: Vì có thể xảy ra globin cơ niệu kịch phát (chưa rõ tỷ lệ mắc) với các biểu hiện đau cơ, suy nhược, tăng CK (CPK) và tăng myoglobin máu hoặc nước tiểu, nên dùng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp. Nên thận trọng để tránh xuất hiện rối loạn chức năng thận cấp tính do globin cơ niệu kịch phát.

(12) Chứng mất khứu giác: Vì có thể xảy ra rối loạn khứu giác (0,1%) và phát triển chứng mất khứu giác (chưa rõ tỷ lệ mắc), nên theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân. Nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên tiến hành các biện pháp thích hợp như dùng uống TS-ONE®.

(13) Tác nghẽn tuyến lệ: nghẽn tuyến lệ (chưa rõ tỷ lệ mắc) có thể xảy ra, một vài bệnh nhân được báo cáo là trải qua phẫu thuật. Nếu có bất kỳ triệu chứng nào như chảy nước mắt, nên tiến hành các biện pháp thích hợp như kiểm tra mắt.

10.3 (ii) Các tác dụng không mong muốn khác

Vi có thể xảy ra các phản ứng bất lợi dưới đây, nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên tiến hành các biện pháp thích hợp, như giảm liều hoặc dùng uống TS-ONE®. Nếu có quá mẫn nên dùng uống TS-ONE® và tiến hành các biện pháp thích hợp. Trong nghiên cứu lâm sàng khi thuốc lưu hành về ung thư dạ dày hồi quy hoặc không thể cắt bỏ trên những bệnh nhân dùng TS-ONE®, tỷ lệ bị chảy nước mắt cao (16,0%).

Tỷ lệ / Phân loại	≥ 5%	0,1% đến < 5%	Chưa rõ tỷ lệ
Huyết học	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm hồng cầu, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm lympho bào	Xu hướng xuất huyết (điểm xuất huyết dưới da, chảy máu cam, bất thường yếu tố đông máu), tăng bạch cầu ưa eosin, tăng bạch cầu	
Gan	Tăng AST (GOT), tăng ALT (GPT), tăng bilirubin, tăng ALP	Vàng da, có urobilinogen niệu	
Thận		Tăng BUN, tăng creatinin, protein niệu, huyết niệu	
Dạ dày – ruột	Chán ăn, buồn nôn/nôn, tiêu chảy, viêm miệng, mất vị giác	Tắc ruột, đau bụng, tăng cảm giác của bụng, đau thượng vị, viêm dạ dày, sỏi bụng, phân trắng, táo bón, viêm miệng có góc, viêm môi, viêm lưỡi, khô miệng	
Da	Nhiễm sắc tố	Ban đỏ, tróc vảy, rộp da, hội chứng tay – chân, loét da, viêm da, rụng tóc, bất thường về móng, viêm mé móng, mụn giộp, khô/rộp da	Mẫn cảm với ánh nắng, phát ban dạng DLE
Mẫn cảm	Phát ban	Ngứa	
Loạn thần kinh chức năng	Khó chịu chung	Liệt, đau đầu, cảm giác đau đầu âm ỉ, chóng mặt	Cảm giác đau óc quay cuồng
Tim mạch		Giảm huyết áp, tăng huyết áp, ECG bất thường, hội chứng Raynaud's	Trống ngực
Mắt		Chảy nước mắt, viêm màng kết, viêm giác mạc, mòn màn sàng, đau mắt, giảm thị giác, khô mắt	Loét giác mạc
Khác	Tăng LDH, giảm tổng protein, giảm albumin	Sốt, cảm giác nóng, viêm mũi, viêm hầu, có đờm, bệnh đái đường, tăng đường huyết, phù, đau cơ, tăng CK (CPK), đau khớp, rối loạn điện giải (tăng natri huyết thanh, giảm natri huyết thanh, tăng kali huyết thanh, giảm kali huyết thanh, tăng calci huyết thanh, giảm calci huyết thanh, tăng chlorid huyết thanh, giảm chlorid huyết thanh), giảm cân	Tăng amylase huyết thanh

10.3 (iii) Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng (các thuốc tương tự)

Vi đã có báo cáo các phản ứng bất lợi sau do tegafur, nếu có bất kỳ sự bất thường nào, nên tiến hành các biện pháp thích hợp như dùng uống TS-ONE®.

Xơ gan: kéo dài thời gian prothrombin, giảm albumin và giảm cholinesterase.

Gan nhiễm mỡ. khó nuốt, ù tai, kích thích, tăng acid uric huyết thanh, chứng vú to ở đàn ông.

10.3 Tác dụng không mong muốn tham chiếu từ tóm tắt đặc tính sản phẩm của EU

Tài liệu tham khảo từ EU SmPC: Nghiên cứu ở châu Âu/Mỹ (EU/USA) điều trị với TS-ONE® kết hợp với cisplatin.

Tổng quan độ an toàn của TS-ONE® kết hợp với cisplatin chủ yếu dựa vào dữ liệu nghiên cứu lâm sàng từ 593 bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển được điều trị bằng phác đồ này ở dân số chủ yếu là người da trắng (nghiên cứu FLAGS). Trong số 593 bệnh nhân được điều trị với TS-ONE® kết hợp với cisplatin, tác dụng không mong muốn rất phổ biến (tần suất tối thiểu 10 %) là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, chán ăn, đau thần kinh ngoại vi, tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, táo bón, mệt mỏi và suy nhược.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

11. NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

11.1 Sử dụng cho người cao tuổi

Vì những bệnh nhân cao tuổi có các chức năng sinh lý giảm, nên thận trọng khi sử dụng TS-ONE® cho những bệnh nhân này.

11.2 Sử dụng cho bệnh nhi

Không có các nghiên cứu được thực hiện với TS-ONE® ở nhóm bệnh nhi.

11.3 Giới tính

Không có khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng về tính an toàn giữa nam (N=382) và nữ (N=139) trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho nhóm người da trắng (nghiên cứu FLAGS)

11.4 Bệnh nhân suy thận

So sánh 218 bệnh nhân suy thận nhẹ lúc ban đầu (độ thanh thải creatinin (CrCl) 51-80 ml/phút) với 297 bệnh nhân có chức năng thận bình thường lúc ban đầu (độ thanh thải creatinin > 80 ml/phút) được điều trị bằng TS-ONE® phối hợp với cisplatin trong nghiên cứu FLAGS cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về độ an toàn giữa bệnh nhân suy thận nhẹ và bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Trong một nghiên cứu thực hiện ở những bệnh nhân suy thận, 7 bệnh nhân suy thận trung bình được điều trị bằng TS-ONE® 20 mg/m². Không quan sát thấy độc tính giới hạn liều dùng và không cần thiết giảm liều ở những bệnh nhân này. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn và nôn; không có báo cáo nào về phản ứng phụ độ 3 hoặc cao hơn.

12. QUÁ LIỀU

Sau khi uống TS-ONE® liều cao nhất 1400 mg, một bệnh nhân bị giảm bạch cầu (cấp độ 3). Dấu hiệu của quá liều cấp tính là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm niêm mạc, kích ứng dạ dày ruột, chảy máu, giảm tủy xương, suy hô hấp. Điều trị y khoa cho trường hợp quá liều bao gồm phương pháp điều trị thường qui và các can thiệp y khoa hỗ trợ nhằm mục đích cải thiện các triệu chứng lâm sàng và tránh các biến chứng có thể có.

13. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Nhóm điều trị: tác nhân chống ung thư, chất chống chuyển hóa, mã ATC: L01BC53

13.1 Dược lực học

Tác dụng chống ung thư

TS-ONE® có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u như saccôm Yoshida, ung thư gan AH-130, ung thư biểu bì phổi Sato (trên chuột cống), Saccôm -180, ung thư biểu bì phổi Lewis và Colon-26 được cấy dưới da (trên chuột nhắt). TS-ONE® cũng có tác dụng ức chế sự phát triển của bệnh ung thư ở người như ung thư dạ dày, trực tràng, vú, phổi, tụy và thận khi được cấy dưới da chuột cống và chuột nhắt trụi lông. TS-ONE® cũng có tác dụng trên chuột nhắt ung thư biểu bì phổi Lewis và các dạng di căn L5178Y, và có tác dụng ức chế sự phát triển của các khối u trên các loại chuột cống trụi lông trong đó có ung thư dạ dày và ung thư trực tràng được cấy cục bộ.

Cơ chế tác dụng

Tegafur (FT)

Tác dụng chống ung thư của TS-ONE® sau khi uống là do 5-FU xuất hiện dần trong cơ thể do chuyển hóa của FT. 5-FU thực hiện tác dụng chống ung thư bằng cách ức chế tổng hợp DNA và RNA sau khi được tế bào ung thư dung nạp. Cơ chế tác dụng chính của 5-FU là ức chế tổng hợp ADN do tác dụng đối kháng của chất chuyển hóa hoạt tính FdUMP hoạt động theo dUMP để tạo phức Ternary với thymidylate và giảm acid folic. Chức năng của ARN cũng được cho là có bị ảnh hưởng bởi sự biến đổi từ 5-FU thành FUPT và sự kết hợp tạo thành phân tử ARN.

Gimeracil (CDHP)

CDHP làm tăng nồng độ của 5-FU (chất được chuyển hóa từ FT) do ức chế chọn lọc DPD (một enzym dị hóa của 5-FU) được phân bố riêng biệt ở gan. 5 fluoronucleotid, các chất chuyển hóa phosphoryl của 5-FU tập trung

chủ yếu ở mô khối u, do đó làm tăng tác dụng chống ung thư tương ứng với làm tăng nồng độ của 5-FU trong cơ thể.

Oteracil Potassium (Oxo)

Oxo ức chế chọn lọc quá trình phospho hóa 5-FU bằng cách phân phối trong mô dạ dày ruột sau khi uống và ức chế chọn lọc và 2 chiều orotate phosphoribosyltransferase. Độc tính trên dạ dày-ruột xuất hiện như là hệ quả, không liên quan đến tác dụng chống ung thư của 5-FU.

13.2 Dược động học

Hấp thu

Sau khi cho bệnh nhân ung thư (N = 12) uống duy nhất TS-ONE® ở liều đề nghị (32 - 40 mg/m², dưới dạng hàm lượng tegafur, tính theo diện tích bề mặt cơ thể) sau khi ăn, T_{max} trung bình hàm lượng tegafur, gimeracil và oteracil của TS-ONE® tương ứng là 2,4, 2,1 và 2,3 giờ, và trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) AUC_{0-t} và C_{max} là 28217 ± 7771 ng.giờ/ml và 1971 ± 269 ng/ml đối với tegafur, 1372 ± 574 ng.giờ/ml và 285 ± 117 ng/ml đối với gimeracil, 366 ± 249 ng.giờ/ml và 78 ± 58 ng/ml đối với oteracil. T_{max} trung bình của 5-FU là 3,5 giờ và AUC_{0-inf} và C_{max} trung bình là 724 ± 273 ng.giờ/ml và 129 ± 42 ng/ml.

Khi nồng độ trong huyết tương của TS-ONE® được đo vào 1, 7, 14 và 28 ngày sau khi tiêm 32 - 40 mg/m² TS-ONE® hai lần một ngày trong 28 ngày liên tiếp, nó nhanh chóng đạt đến mức không đổi. Sau khi dùng nhiều liều (32 - 40 mg/m², dưới dạng nồng độ tegafur, hai lần mỗi ngày trong 28 ngày; N = 10), T_{max} trung bình của tegafur, gimeracil, và oteracil tương ứng là 3,0, 2,6, và 2,6 giờ, và trung bình ± SD AUC_{0-t} và C_{max} tương ứng là 80032 ± 20993 ng.giờ/ml và 4166 ± 834 ng/ml đối với tegafur, 1364 ± 352 ng.giờ/ml và 276 ± 142 ng/ml đối với gimeracil, và 550 ± 500 ng.h/ml và 130 ± 190 ng/ml đối với oteracil. Các T_{max} trung bình của 5-FU là 3,4 giờ và AUC trung bình (0-12h) và C_{max} tương ứng là 609 ± 170 ng.giờ/ml và 114 ± 41 ng/ml.

Dùng TS-ONE® khi no làm giảm AUC_{0-inf} của oteracil khoảng 71% và gimeracil khoảng 25 % so việc dùng thuốc khi đói. Dùng đồng thời với thuốc ức chế bơm proton (PPI) làm giảm tác dụng của thức ăn đối với dược động học của oteracil, nhưng không đủ để phủ nhận hoàn toàn tác dụng của thức ăn. Giảm 15% AUC_{0-inf} của 5-FU khi no so với khi đói, và tiếp xúc với tegafur không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

AUC_{0-inf} và C_{max} trung bình của 5-FU sau khi uống TS-ONE® (50 mg dưới dạng hàm lượng tegafur) lớn hơn khoảng 3 lần so với khi dùng tegafur riêng lẻ (800 mg), trong khi giá trị AUC_{0-inf} và C_{max} của chất chuyển hóa 5-FU α-fluoro-β-alanin (FBAL) sau khi dùng TS-ONE® thấp hơn khoảng 15 - 22 lần so với sau khi dùng tegafur.

Thành phần oteracil của TS-ONE® không ảnh hưởng đến dược động học của 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL, hoặc uracil. Thành phần gimeracil không ảnh hưởng đến dược động học của tegafur.

Phân bố

Oteracil, gimeracil, 5-FU, và tegafur liên kết với protein tương ứng là 8,4%, 32,2%, 18,4%, và 52,3%. Việc liên kết với protein trong huyết thanh người không phụ thuộc nồng độ với mức nồng độ từ 0,1-1,0 mg/ml đối với oteracil, gimeracil, và 5-FU và 1,2-11,8 mg/ml đối với tegafur.

Không có dữ liệu lâm sàng về sự phân bố của các thành phần phóng xạ của TS-ONE®. Mặc dù không có dữ liệu về tiêm tĩnh mạch TS-ONE® trên người, thể tích phân bố có thể được tạm tính từ thể tích phân bố và dữ liệu bài tiết nước tiểu là 16 l/m², 17 l/m², và 23 l/m² tương ứng với tegafur, gimeracil và oteracil.

Chuyển hóa sinh học

Đường chuyển hóa chính của tegafur là thông qua biến đổi 5-FU bởi CYP2A6 trong gan, trong khi gimeracil ổn định trong dịch treo mô đồng thể tế bào gan người (phân đoạn S9) với adenosine 3' -phosphate 5'-phosphosulfophate muối lithium (PAPS, một đồng yếu tố của sulfotransferase) hoặc nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Dựa trên kết quả trong nghiên cứu *in vitro*, một phần của oteracil không bị enzym hóa thành 5-azauracil (5 AZU) bởi dịch dạ dày, và sau đó được chuyển thành axit cyanuric (CA) trong đường tiêu hóa. 5-AZU và CA không ức chế hoạt tính của enzyme OPRT. Chỉ một lượng nhỏ oteracil được chuyển hóa trong gan do độ thâm thấu thấp.

Đánh giá *in vitro* trong việc sử dụng microsome gan người cho thấy tegafur, gimeracil hay oteracil không cho thấy bất kỳ tác dụng ức chế nào có liên quan đến hoạt tính enzyme của cytochrom P450 isoform được thử nghiệm (như CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 và CYP3A4).

Đánh giá *in vitro* trong việc nuôi cấy gốc tế bào gan người cho thấy tegafur (0,7-70 μM), gimeracil (0,2-25 μM) và oteracil (0,04-4 μM) có ít hoặc không có tác dụng cảm ứng trên hoạt tính chuyển hóa CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4/5.

Sử dụng nồng độ uracil trong huyết tương để đánh giá hoạt tính DPD trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự thay đổi đáng kể ở nồng độ uracil trong huyết tương được quan sát thấy sau khi uống liều duy nhất tegafur 800 mg trong khi nồng độ uracil trong huyết tương tăng đáng kể sau khi uống liều duy nhất TS-ONE® 50 mg (phản ánh ức chế DPD bởi gimeracil). Sau cả uống cả hai liều duy nhất (50 mg) và đa liều (30 mg/m² ngày hai lần) TS-ONE® ở người, nồng độ uracil tối đa phản ánh sự ức chế DPD đã quan sát được khoảng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Ức chế tương tự đã thấy được sau khi dùng liều duy nhất và đa liều. Nồng độ trong huyết tương của uracil trở lại mức ban đầu khoảng 48 giờ sau khi dùng thuốc cho thấy sự đảo ngược ức chế DPD bởi gimeracil.

Thải trừ

Ở người, thời gian bán thải ($T_{1/2}$) của 5-FU quan sát sau khi dùng TS-ONE® (có chứa tegafur, tiền chất 5-FU) dài hơn ($1,9 \pm 0,4$ giờ) so với báo cáo trước đây sau khi tiêm tĩnh mạch 5-FU (10-20 phút). Sau khi dùng liều duy nhất TS-ONE®, giá trị $T_{1/2}$ trung bình là $13,1 \pm 3,1$ giờ đối với tegafur, $3,0 \pm 0,5$ giờ đối với gimeracil và $3,8 \pm 1,6$ giờ đối với oteracil.

Bài tiết qua nước tiểu trong vòng 12 giờ sau khi dùng TS-ONE® là 47,4% gimeracil, 4,4% tegafur, 7,0% 5-FU, và 1,9% oteracil. Bài tiết qua nước tiểu trong vòng 72 giờ là 52,8% gimeracil, 7,8% tegafur, 7,4% 5-FU, và 2,2% oteracil, cho thấy rằng việc bài tiết qua nước tiểu gần như hoàn toàn trong 12 giờ.

Tính tuyến tính/phụ tuyến tính

Trong nghiên cứu pha I trên người Nhật Bản sử dụng 5 nhóm liều với liều lượng khác nhau từ 25 tới 200 mg/cơ thể, có sự gia tăng tỷ lệ thuận với liều dùng trong tiếp xúc dành tegafur, gimeracil và oteracil. Tuy nhiên, sự gia tăng tiếp xúc 5-FU có xu hướng lớn hơn tỷ lệ tăng liều tegafur.

Được động học ở dân số đặc biệt

Dân số PK

Phân tích dân số PK các thành phần TS-ONE® và các chất chuyển hóa đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố khác nhau, bao gồm giới tính, tuổi tác, thức ăn, dân tộc (Da trắng với Châu Á), chức năng thận, chức năng gan trên 315 bệnh nhân. Chức năng thận, phản ánh qua độ thanh thải creatinin, là yếu tố chính có ảnh hưởng đến tiếp xúc gimeracil và 5-FU. Khi chức năng thận giảm, có sự gia tăng trong tiếp xúc 5-FU với trạng thái ổn định. Phân tích này cũng cho thấy xu hướng thay đổi dược động học TS-ONE® quan sát ở độ tuổi ngày càng tăng có liên quan đến sự thay đổi chức năng thận được đo bằng độ thanh thải creatinin.

Suy thận

Giá trị thanh thải creatinin (Ccr ước tính) được tính từ giá trị creatinin huyết thanh, giới tính, tuổi tác và trọng lượng bằng cách sử dụng phương trình Cockcroft - Gault¹⁾ cho những bệnh nhân nghiên cứu lâm sàng mà dược động học đã được kiểm tra chi tiết. AUCs của hai nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường và suy thận nhẹ được liệt kê trong bảng sau với mức giá trị thanh thải creatinin (Ccr ước tính).

Việc thay đổi liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận được thể hiện trong Bảng 5 trong Phần 4.2. TS-ONE® dùng thận trọng cho bệnh nhân.

Việc sử dụng TS-ONE® ở bệnh nhân suy thận nặng chưa được nghiên cứu. Do đó, chống chỉ định TS-ONE® ở những bệnh nhân này (xem Chống chỉ định).

(Ccr ước lượng)	AUC (0-8giờ)	
	>80 mL/phút	50-80 mL/phút
FT	10060 ± 1842	11320 ± 2717
5-FU	541,2 ± 174,8	812,4 ± 244,9
CDHP	977,8 ± 327,9	1278,0 ± 306,6
Oxo	155,7 ± 97,5	458,2 ± 239,7

(n=17 (Ccr: >80 mL/phút), n=11 (Ccr: 50-80 mL/phút), giá trị trung bình ±S.D.)

¹⁾ Công thức Cockcroft-Gault:

Nam giới:

$$Ccr = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Cân nặng (kg)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dL)}}$$

Nữ giới:

$$Ccr = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Cân nặng (kg)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dL)}} \times 0.85$$

Suy gan

Dược động học của TS-ONE® ở những bệnh nhân bị suy gan chưa được đánh giá. TS-ONE® nên dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa phải. Chống chỉ định TS-ONE® ở bệnh nhân suy gan nặng.

Dân tộc khác

Trong nghiên cứu lâm sàng của TS-ONE®, sự khác biệt đã được ghi nhận giữa đường cong dược động học của người châu Á và người da trắng cho thấy nồng độ trong huyết tương của tegafur và 5-FU. Từ việc so sánh các đường cong dược động học, phát hiện thấy hoạt tính CYP2A6 hơi thấp hơn ở bệnh nhân người châu Á so với bệnh nhân người da trắng. CYP2A6 là enzyme chuyển hóa các thành phần hoạt chất, tegafur trong TS-ONE®. Với hoạt tính CYP2A6 thấp, liều tegafur cao hơn một chút sẽ được yêu cầu cho bệnh nhân người châu Á so với người da trắng với cùng diện tích bề mặt cơ thể nhằm đạt được hiệu quả và kết quả an toàn tương tự.

Bệnh nhi

Không có nghiên cứu dược động học được thực hiện với TS-ONE® ở bệnh nhi.

13.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu độc tính liều lặp lại trên chuột cống, chó và khỉ chỉ ra những thay đổi đặc trưng liên quan đến dùng các thuốc chống ung thư gây ra các tác dụng độc tế bào trên quần thể tế bào phân chia nhanh, như thiếu máu, giảm miễn dịch và chức năng hệ thống tiêu hóa, và làm hỏng sự sinh tinh.

Điều trị bằng TS-ONE® gây ra tác động trên da khác nhau trên chuột (chai chân và đuôi) và chó (đóng vảy cứng và mòn da). Ngoài ra, tăng sắc tố mô trên da và mắt cũng được thấy trên chó khi dùng liều lặp lại. Những thay đổi này là thuận nghịch.

TS-ONE® không thấy có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái; tuy nhiên dùng thuốc ở bất kỳ thời điểm nào sau khi thụ thai gây ra dị tật về xương, nội tạng và bên ngoài của bào thai chuột và thỏ. Do vậy, có nguy cơ cao về phát triển độc tố với liều lâm sàng, chủ yếu do tegafur (5-FU) và oteracil ở phạm vi nhỏ.

TS-ONE® không gây ung thư trên chuột cống hoặc chuột nhắt. TS-ONE® không gây đột biến khi thử nghiệm trong định lượng Ames *in vitro*. TS-ONE® gây gây nhiễm sắc thể *in vitro* sử dụng tế bào phổi chuột đồng Trung Quốc và gây gây yếu nhiễm sắc thể *in vivo* trên tủy xương chuột nhắt.

14. HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

15. BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì kín.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

TS-ONE® Capsule 20:

Hộp 56 viên nang (4 vỉ x 14 viên nang)

TS-ONE® Capsule 25:

Hộp 56 viên nang (4 vỉ x 14 viên nang)

17. THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VỀ SỬ DỤNG VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

Bất kỳ sản phẩm hoặc vật liệu không sử dụng được xử lý theo quy định của địa phương.

18. SẢN XUẤT BỞI

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8444, Japan

19. ĐÓNG GÓI BỞI

OLIC (Thailand) LTD.

166 Moo 16 Bangpa-in Industrial Estate, Udomsorasayuth Road, Bangpa-in District, Ayutthaya province, Thailand 13160



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng