

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:...../...../.....

Số lô SX:  
NSX:  
HD:

**ROTEXMEDICA**

Rx Thuốc bán theo đơn  
Hộp 5 ống x 1ml

**100 I.U.**

**ROCALCIC 100**  
Thuốc tiêm Calcitonin 100 I.U.

Dung dịch để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch chậm

Mỗi ml chứa:  
100 I.U. Calcitonin (Salmon)

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: xem hướng dẫn sử dụng

SDK: VN-

Bảo quản ở nhiệt độ +2°C đến +8°C (trong tủ lạnh), không làm đông lạnh. Tránh ánh sáng.

**Nhà nhập khẩu:**

**ĐƠN THUỐC**

Loại bỏ phần thuốc còn lại sau khi sử dụng  
Đề xa tầm tay trẻ em  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất tại:  
**ROTEXMEDICA**  
*Health for everyone!*  
ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTELWERK  
Bunsenstrasse 4, D-22946 Trittau, Germany

**ROTEXMEDICA**

Rx Prescription drug  
Box of 5 ampoules of 1ml

**100 I.U.**

**ROCALCIC 100**  
CALCITONIN INJECTION 100 I.U.

Solution for s.c. Or i.m. Injection or slow i.v. Infusion

Each ml contains:  
100 I.U. Calcitonin (Salmon)

Indications/ Contra-indications, dosage and side-effects:  
See package insert

Registration No.: VN-

Store between + 2°C and 8°C (in refrigerator), do not freeze.  
Protect from light.

Hộp 5 ống x 1 ml  
**ROCALCIC 100**  
Thuốc Tiêm Calcitonin 100 I.U.

**100 I.U.**

Any portion of the contents remaining should be discarded  
Keep out of reach of children  
Carefully read the accompanying instructions before use

Manufacturer:  
**ROTEXMEDICA**  
*Health for everyone!*  
ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTELWERK  
Bunsenstrasse 4, D-22946 Trittau, Germany

**ROTEXMEDICA GMBH**  
**ARZNEIMITTELWERK**  
**BUNSENSTRASSE 4 · D-22946 TRITTAU**

1ml  
ROCALCIC 100  
Calcitonin Injection 100 I.U.  
Solution for s.c. or i.m.  
Injection or slow i.v. infusion  
Reg-No.:VN-  
Manufacturer:  
**ROTEXMEDICA**  
Bunsenstrasse 4, D-22946 Trittau, Germany

Batch:/Mfg./Exp.:

*ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. HÃY THAM KHẢO Ý KIẾN BÁC SĨ ĐỂ CÓ NHỮNG THÔNG TIN CHI TIẾT HƠN.*

*THUỐC CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SĨ.*

## **ROCALCIC ống 50 IU/ml và 100 IU/ml Thuốc tiêm Calcitonin**

### **1. Tên sản phẩm**

Dung dịch tiêm và pha tiêm truyền Rocalcic 50

Dung dịch tiêm và pha tiêm truyền Rocalcic 100

### **2. Thành phần**

Mỗi ống tiêm và tiêm truyền 1 ml có chứa 50 IU hoặc 100 IU calcitonin dạng calcitonin (từ cá hồi, tổng hợp), mỗi IU tương đương 0,167 µg dược chất.

Rocalcic về cơ bản không chứa natri, tham khảo phần 4.4

*Tá dược:* Sodium chloride, glacial acetic acid 99%, sodium acetate trihydrate.

### **3. Dạng bào chế**

Dung dịch tiêm và pha tiêm truyền.

Rocalcic 50 là dung dịch nước trong suốt, không màu.

Rocalcic 100 là dung dịch nước trong suốt, không màu.

### **4. Đặc tính lâm sàng**

#### **4.1. Chỉ định**

Calcitonin được chỉ định:

- Ngăn ngừa hủy xương cấp tính do bất động đột ngột như ở các bệnh nhân mới bị gãy xương do loãng xương.
- Trong điều trị bệnh Paget, chỉ ở những bệnh nhân không đáp ứng dùng các biện pháp thay thế hoặc không thích hợp điều trị, ví dụ như người suy thận nặng.
- Điều trị tăng calci máu do bệnh ác tính.

#### **4.2. Liều lượng và cách dùng**

Calcitonin từ cá hồi có thể dùng vào lúc đi ngủ nhằm giảm khả năng xảy ra buồn nôn và nôn, đặc biệt là khi mới khởi đầu điều trị.

Theo bằng chứng về tăng nguy cơ bệnh ác tính và dùng calcitonin kéo dài (tham khảo phần 4.4.), thời gian điều trị đối với tất cả các chỉ định cần được giới hạn trong thời gian ngắn nhất có thể và dùng liều thấp nhất mà có tác dụng.

*Ngăn ngừa hủy xương cấp tính do bất động đột ngột như ở các bệnh nhân mới bị gãy xương do loãng xương*

Liều khuyến cáo là 100 IU/ngày hoặc 50 IU x 2 lần/ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Có thể giảm liều xuống 50 IU/ngày khi bắt đầu vận động trở lại. Thời gian điều trị khuyến cáo là 2 tuần và không nên vượt quá 4 tuần trong bất kỳ trường hợp nào do mối quan hệ giữa tăng nguy cơ bệnh ác tính và sử dụng calcitonin kéo dài.

#### *Bệnh Paget*

Liều dùng khuyến cáo là 100 IU/ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tuy nhiên, chế độ liều tối thiểu 50 IU x 3 lần/tuần đã có được sự tiến triển về lâm sàng và sinh hóa. Cần điều chỉnh liều cho từng cá thể khác nhau. Nên ngưng điều trị khi bệnh nhân có đáp ứng và triệu chứng thuyên giảm. Thời gian điều trị thông thường không nên vượt quá 3 tuần do bằng chứng về tăng nguy cơ bệnh ác tính với dùng thuốc kéo dài. Các trường hợp ngoại lệ, ví dụ ở bệnh nhân đe dọa bị gãy xương bệnh lý, thời gian điều trị có thể kéo dài lên tới đa 6 tháng. Có thể cân nhắc tái điều trị định kỳ ở những bệnh nhân này, và cân nhắc giữa lợi ích và dấu hiệu tăng nguy cơ bệnh ác tính và sử dụng calcitonin kéo dài (tham khảo phần 4.4.). Có thể theo dõi tác dụng của calcitonin bằng cách đo lường các dấu hiệu thích hợp về tái tạo xương, như nồng độ phosphatase kiềm hoặc hydroxyproline hay deoxypyridinoline nước tiểu. Có thể giảm liều sau khi tình trạng của bệnh nhân tiến triển.

#### *Tăng calci máu do bệnh ác tính*

Liều khởi đầu khuyến cáo là 100 IU tiêm dưới da hoặc tiêm bắp mỗi 6 đến 8 giờ. Ngoài ra, calcitonin cá hồi không nên dùng dạng tiêm tĩnh mạch sau khi bù nước trước.

Nếu đáp ứng không đạt yêu cầu sau 1 hoặc 2 ngày, có thể tăng liều lên tới đa 400 IU mỗi 6 đến 8 giờ. Trong trường hợp nghiêm trọng hoặc khẩn cấp, có thể truyền tĩnh mạch lên tới 10 IU/kg thể trọng trong 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% w/v trong chu kỳ ít nhất 6 giờ.

Do calcitonin cá hồi là một peptid, có thể xảy ra sự hấp phụ vào màng nhựa của túi truyền, dẫn tới giảm tổng liều đưa vào bệnh nhân. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng bao gồm xét nghiệm nồng độ calci huyết thanh đặc biệt trong giai đoạn sớm của điều trị. Liều Rocalcic nên được cá thể hóa cho nhu cầu riêng của từng bệnh nhân.

#### *Sử dụng ở người cao tuổi, bệnh nhân suy gan và thận*

Kinh nghiệm sử dụng calcitonin ở người cao tuổi không thấy có bằng chứng về giảm sự dung nạp hay cần thay đổi liều. Tương tự đối với bệnh nhân suy gan. Độ thanh thải chuyển hóa thấp hơn nhiều ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, tương đương lâm sàng của phát hiện này chưa rõ (tham khảo phần 5.2.)

#### *Sử dụng ở trẻ em*

Không đủ bằng chứng để dùng calcitonin cá hồi ở các bệnh do loãng xương ở trẻ em. Do đó, không khuyến cáo dùng calcitonin cá hồi ở trẻ em dưới 18 tuổi.

### **4.3. Chống chỉ định**

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Calcitonin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân giảm calci máu.

#### 4.4. Khuyến cáo và thận trọng khi dùng

Do calcitonin là một peptid, khả năng xảy ra phản ứng dị ứng toàn thân và phản ứng kiểu dị ứng bao gồm các trường hợp riêng lẻ về sốc phản vệ đã được báo cáo ở các bệnh nhân đang dùng calcitonin. Các phản ứng này cần phân biệt với đỏ bừng tại chỗ hoặc toàn thân, thường là các phản ứng không phải dị ứng của calcitonin (tham khảo phần 4.8.). Cần kiểm tra da ở bệnh nhân phát hiện nhạy cảm với calcitonin trước khi điều trị.

Phân tích các thử nghiệm kiểm soát ngẫu nhiên ở bệnh nhân viêm xương khớp và loãng xương đã cho thấy calcitonin có liên quan đến sự tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ ung thư so với bệnh nhân dùng giả dược. Các thử nghiệm này đã chứng minh sự tăng tuyệt đối nguy cơ ung thư ở bệnh nhân điều trị với calcitonin so với giả dược trong khoảng từ 0,7 % đến 2,4 % khi điều trị kéo dài. Các bệnh nhân trong các thử nghiệm này được điều trị bằng dạng uống hoặc đường mũi tuy nhiên có vẻ nguy cơ tăng cũng xảy ra khi calcitonin được tiêm dưới da, tiêm bắp hay tĩnh mạch đặc biệt khi dùng kéo dài, do sinh khả dụng toàn thân của calcitonin ở các bệnh nhân dự kiến sẽ cao hơn so với các dạng bào chế khác.

Rolcacic 50 IU/ml và 100 IU/ml có chứa dưới 23 mg natri/ml, có thể được coi là “không có natri”.

#### 4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Nồng độ calci huyết thanh có thể giảm tạm thời xuống dưới nồng độ bình thường sau khi dùng calcitonin, đặc biệt là sau khi khởi đầu điều trị ở bệnh nhân có tỉ lệ luân chuyển xương cao bất thường. Tác dụng này giảm đi khi hoạt động hủy cốt bào giảm. Tuy nhiên, cần chăm sóc các bệnh nhân đồng thời điều trị bằng glycoside tim hay các tác nhân chọn kênh calci. Liều lượng các thuốc này cần phải điều chỉnh do tác dụng của thuốc có thể bị thay đổi bởi sự thay đổi nồng độ điện giải tế bào.

Sử dụng calcitonin phối hợp với các bisphosphonate có thể dẫn tới tăng thêm tác dụng hạ calci.

Dùng đồng thời calcitonin và lithium có thể dẫn tới giảm nồng độ lithium huyết tương. Có thể cần phải điều chỉnh liều lithium.

#### 4.6. Tác dụng trên phụ nữ có thai và phụ nữ đang nuôi con bú

##### *Phụ nữ có thai*

Calcitonin chưa được nghiên cứu trên phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng calcitonin khi đang có thai chỉ khi bác sĩ coi điều trị là cực kỳ cần thiết.

##### *Phụ nữ đang nuôi con bú*

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Ở động vật, calcitonin cá hồi đã cho thấy gây giảm tiết sữa và được tiết vào sữa (tham khảo phần 5.3). Do đó, không khuyến cáo cho con bú khi đang điều trị.

#### 4.7. Tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Rolcacic có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và rối loạn thị giác (tham khảo phần 4.8), có thể giảm phản ứng của

bệnh nhân. Do đó bệnh nhân cần được cảnh báo những tác động này có thể xảy ra, trong trường hợp đó bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

#### 4.8. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là buồn nôn, nôn và nóng bừng mặt. Các phản ứng là phụ thuộc liều và thường gặp sau khi tiêm tĩnh mạch hơn là tiêm bắp và tiêm dưới da.

Các phản ứng ngoại ý được xếp thành các nhóm tần số theo quy ước sau: Rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ); hay gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ); không rõ (không thể ước lượng được từ các dữ liệu có sẵn).

<b>Xét nghiệm</b>	
Hiếm gặp	Xuất hiện các kháng thể trung hòa đối với calcitonin <sup>1</sup>
U lạnh tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và u khối)	
Hay gặp	Ác tính (khi dùng kéo dài)
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Hay gặp	Chóng mặt, nhức đầu, loạn vị giác
Không rõ	Rùng mình
<b>Rối loạn mắt</b>	
Ít gặp	Rối loạn thị giác
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Rất hay gặp	Buồn nôn có hoặc không nôn <sup>2</sup>
Hay gặp	Tiêu chảy, đau bụng
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Ít gặp	Đa niệu
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp	Phát ban toàn thân, ngứa
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Hay gặp	Đau cơ xương bao gồm đau khớp
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Hiếm gặp	Giảm calci máu tức thời <sup>3</sup>
<b>Rối loạn mạch</b>	
Rất hay gặp	Đỏ bừng (mặt hoặc phần cơ thể trên)
Ít gặp	Cao huyết áp
<b>Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc</b>	
Hay gặp	Mệt mỏi
Ít gặp	Triệu chứng giống cúm, phù (mặt, ngoại biên và toàn thân), phản ứng tại vị trí tiêm
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Ít gặp	Quá mẫn
Rất hiếm gặp	Các phản ứng kiểu dị ứng nặng như co thắt phế quản, sung lưỡi và cổ họng, sốc phản vệ

Các tần số của các tác dụng ngoại ý được liệt kê ở trên một phần dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng với thuốc xịt mũi calcitonin.

<sup>1</sup> Xuất hiện các kháng thể trung hòa đối với calcitonin. Sự phát triển của các kháng thể này không thường liên quan đến mất hiệu quả lâm sàng, mặc dù sự xuất hiện của chúng ở một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân sau khi điều trị lâu dài với calcitonin có thể dẫn tới giảm đáp ứng đối với thuốc. Sự xuất hiện kháng thể có vẻ như không có mối quan hệ với phản ứng dị ứng, mà hiếm gặp. Sự điều chỉnh xuống thụ thể calcitonin cũng có thể dẫn tới giảm đáp ứng lâm sàng trong một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân sau khi điều trị lâu dài.

<sup>2</sup> Buồn nôn có hoặc không nôn được ghi lại ở khoảng 10 % bệnh nhân dùng calcitonin. Tác động này rõ ràng hơn khi khởi đầu điều trị và có xu hướng giảm hay biến mất khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều. Có thể dùng thuốc chống nôn nếu cần. Buồn nôn/nôn ít gặp hơn khi tiêm vào buổi tối và sau khi ăn.

<sup>3</sup> Trong trường hợp bệnh nhân tái tạo xương cao (bệnh Paget và ở bệnh nhân trẻ), có thể xảy ra giảm calci máu tạm thời giữa giờ thứ 4 và thứ 6 sau khi dùng thuốc, thường là không có triệu chứng.

<sup>4</sup> Đỏ bừng (mặt hoặc phần cơ thể trên) không phải là một phản ứng dị ứng mà là do tác dụng dược lý và thường quan sát thấy 10 – 20 phút sau khi dùng thuốc.

*\*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

#### **4.9. Quá liều**

Buồn nôn, nôn, đỏ bừng và chóng mặt đã được biết là phụ thuộc liều khi dùng calcitonin đường tiêm. Liều đơn calcitonin cá hồi (lên tới 10.000 IU) đã được tiêm mà không thấy có phản ứng ngoại ý nào ngoài buồn nôn, nôn và trầm trọng thêm các tác dụng dược lý.

Khi xuất hiện triệu chứng quá liều, cần điều trị triệu chứng.

#### **5. Đặc tính dược lý học**

Đặc tính dược lý học của peptid tổng hợp và tái tổ hợp đã được chứng minh là tương đương về chất lượng và khối lượng.

##### **5.1. Dược lực học**

Nhóm dược lý: hormone kháng cận giáp. Mã ATC: H05BA01 (calcitonin, cá hồi).

Calcitonin là một hormon điều hòa sự chuyển hóa calci, gây ức chế tái hấp thu xương bằng một tác động trực tiếp trên hủy cốt bào. Nhờ ức chế hoạt động hủy cốt bào thông qua thụ thể đặc hiệu, calcitonin cá hồi gây giảm sự tiêu xương. Trong các nghiên cứu dược lý học, calcitonin đã cho thấy tác dụng giảm đau ở mô hình động vật.

Calcitonin gây giảm chuyển hóa xương đáng kể trong các hội chứng tăng tỉ lệ tiêu xương như bệnh Paget và mất xương cấp do bất động đột ngột. Calcitonin làm mất đi sự giảm khoáng hóa đã được chứng minh trong các nghiên cứu hình thái mô xương ở cả người và động vật.

Sự giảm tiêu xương như được đánh giá bằng sự giảm hydroxyproline và deoxypyridoline nước tiểu đã được theo dõi sau khi điều trị với calcitonin ở cả người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị các rối loạn liên quan đến xương, bao gồm cả bệnh Paget và hủy cốt bào.

Tác dụng hạ calci của calcitonin là do cả sự giảm sự chuyển calci từ xương sang dịch ngoại bào và sự ức chế sự tái hấp thu calci ở ống thận.

## 5.2. Dược động học

*Các đặc tính chung của dược chất*

Calcitonin cá hồi được hấp thu và chuyển hóa nhanh.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 23 phút.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy calcitonin chuyển hóa chủ yếu bởi sự phân hủy protein ở thận sau khi dùng đường tiêm. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học.

Sinh khả dụng sau khi tiêm dưới da và tiêm bắp ở người là cao và tương đương nhau ở cả 2 đường dùng (tương ứng 71% và 66%).

Calcitonin có nửa đời hấp thu khoảng 10 – 15 phút. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ đối với tiêm bắp và khoảng 1 – 1,5 giờ đối với tiêm dưới da. Calcitonin cá hồi chuyển hóa chủ yếu và hầu như toàn bộ ở thận, tạo thành các phân tử không có hoạt tính dược lý. Do đó, độ thanh thải chuyển hóa nhỏ hơn nhiều ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối so với bệnh nhân bình thường. Tuy nhiên, tương đương lâm sàng của phát hiện này chưa rõ.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 30 – 40%.

*Đặc tính ở các bệnh nhân*

Có mối quan hệ giữa liều dùng dưới da và nồng độ đỉnh trong huyết tương. Sau khi tiêm 100 IU calcitonin, nồng độ đỉnh trong huyết tương nằm trong khoảng 200 – 400 pg/ml. Nồng độ cao hơn trong máu có thể dẫn tới tăng biến cố buồn nôn và nôn.

## 5.3. An toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độc tính, sinh sản và đột biến dài hạn đã được tiến hành ở động vật. Calcitonin cá hồi không gây độc tính trên phôi thai, gây quái thai và đột biến.

Một tỉ lệ tăng biến cố u tuyến yên đã được báo cáo ở chuột dùng calcitonin cá hồi tổng hợp trong 1 năm được coi là đặc hiệu với loài và không có tương đương lâm sàng. Calcitonin cá hồi không qua hàng rào nhau thai.

Ở động vật có vú dùng calcitonin, quan sát thấy có sự ức chế tiết sữa. Calcitonin cá hồi được tiết vào sữa.

## 6. Đặc tính bào chế

### 6.1. Tương kỵ

Không nên dùng đồ chứa dung dịch tiêm truyền bằng thủy tinh hoặc nhựa cứng.

## 6.2. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

\* Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng in trên bao bì.

## 6.3. Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2°C - 8°C (trong tủ lạnh), không làm đông lạnh. Tránh ánh sáng.

Từ góc độ vi sinh vật học, nên dùng thuốc ngay sau khi tiếp xúc với nhiệt độ phòng hoặc ngay sau khi pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% w/v đựng trong túi PVC mềm.

## 6.4. Dạng bào chế và quy cách đóng gói

Ống thủy tinh trong suốt type I chứa 1 ml dung dịch. Ống Rocalcic 50 IU/ml hoặc 100 IU/ml được đóng thành hộp chứa 5 ống.

## 6.5. Xử lý và tiêu hủy thuốc

Nên kiểm tra thuốc bằng mắt thường. Nếu chất lỏng không trong suốt và không màu, hoặc có chứa bất kỳ tiểu phân nào, hoặc ống thuốc bị hỏng, không nên dùng thuốc.

Dung dịch pha truyền cần phải được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng trong túi nhựa PVC mềm. Không nên sử dụng thủy tinh hay nhựa cứng.

Ống thuốc chỉ dùng đơn độc. Phần còn thừa cần được loại bỏ. Có thể tiếp xúc với nhiệt độ phòng trước khi tiêm bắp hay dưới da.

TRƯỚC KHI SỬ DỤNG, CẦN KIỂM TRA BẰNG CẢM QUAN CÁC THUỐC TIÊM TRUYỀN ĐỂ PHÁT HIỆN TIỂU PHÂN LẠ VÀ HIỆN TƯỢNG BIẾN MÀU.

Sản xuất bởi:

**ROTEX MEDICA GmbH ARZNEIMITTELWERK**

Địa chỉ: Bunsenstrasse 4, D-22946 Trittau, Germany

ROTEX MEDICA GMBH  
ARZNEIMITTELWERK  
BUNSENSTRASSE 4 · D-22946 TRITTAU

