

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

5-fluorouracilas (5-FU) yra pirimidino analogas, kuris konkurencingai slopina fermentą timidilato sintazę (TS), dėl to atsiranda timino trūkumas, slopinama deoksiribonukleino rūgšties (DNR) sintezė ir pasireiškia citotoksinis poveikis. Ši medžiaga taip pat, tik šiek tiek silpniau, slopina ribonukleino rūgšties (RNR) susidarymą. Toks poveikis stipriausiai pasireiškia sparčiai augančiose ląstelėse ir gali sukelti ląstelių žūtį.

Dihidropirimidino dehidrogenazė (DPD) yra 5-fluorouracilo katabolizmą lėtinantis fermentas ir jis atlieka pagrindinį vaidmenį eliminuojant 5-fluorouracilą (ir susijusias medžiagas) iš žmogaus organizmo. Todėl fluorouracilu ar susijusiomis medžiagomis gydant pacientus, kuriems nustatytas DPD trūkumas, gali pasireikšti stiprus ir mirtinas toksinis poveikis.

Nors DPD trūkumas yra žinomas rizikos veiksnys vartojant šiuos preparatus ir vartojant vaistus pagal onkologines indikacijas, rekomenduojama atlikti genetinį tyrimą dėl DPD trūkumo, šiuo metu prieš pradedant gydymą neprivaloma atlikti jokio išankstinio tyrimo dėl DPD trūkumo.

2014 m. Prancūzijos onkologijos institutas (pranc. INCA) sukūrė ir pradėjo vykdyti 3 metų trukmės (2015–2017 m.) klinikinių mokslinių tyrimų programą FUSAFE, kurią koordinavo Prancūzijos klinikinių onkofarmakologų grupė (GPCO-Unicancer) ir Prancūzijos farmakogenetikos tinklas (RNPGx). FUSAFE tikslas buvo parengti bendras rekomendacijas, kurios suteiktų galimybę saugiai išrašyti fluoropirimidinus, iš anksto nustatčius DPD trūkumą.

2018 m. INCA inicijavo išsamią visų turimų duomenų, susijusių su išankstiniais tyrimais DPD trūkumui nustatyti, peržiūrą ir 2018 m. gruodžio mėn. paskelbė išsamią rekomendaciją dėl tinkamiausių metodų DPD trūkumui nustatyti, atsižvelgiant į dabartinę klinikinę praktiką onkologijos srityje.

Remdamasi šiomis rekomendacijomis, Prancūzijos vaistų agentūra (pranc. ANSM) laikėsi nuomonės, kad į sisteminio poveikio fluorouracilo ir jo provaistų (kapecitabino ir tegafuro) preparato informacinius dokumentus neįtraukti šiuo metu turimi duomenys apie skirtingus atrankinius tyrimus DPD trūkumui nustatyti, ir 2019 m. kovo 13 d. Prancūzija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, prašydama Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti, ar nereikėtų ES lygmeniu imtis veiksmų dėl DPD trūkumo nustatymo (ypač atliekant genotipo ir (arba) fenotipo nustatymo tyrimus) pacientams, gydomiems sisteminio poveikio fluorouracilu ir su fluorouracilu susijusiomis medžiagomis (kapecitabinu ir tegafuru), bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

Kadangi nebuvo galima visiškai atmesti 5-fluorouracilo sisteminio poveikio pavojaus pavartojus išviršinio vartojimo preparato arba įvykus flucitozino metabolizmui galimybės, 2019 m. kovo mėn. plenarinio posėdžio metu PRAC taip pat sutarė išplėsti kreipimosi procedūros apimtį, kad į peržiūrą būtų įtraukti ir šie preparatai.

2020 m. kovo 12 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Parenteriniu būdu vartojamas 5-fluorouracilas ir susijusios medžiagos, kaip antai kapecitabinas ir tegafuras, yra sisteminio poveikio fluoropirimidinai, plačiai naudojami onkologijoje, kaip pagrindiniai didelės procentinės dalies šiuo metu taikomų chemoterapijos režimų vaistai labai įvairiems vėžiniams susirgimams gydyti.

5-fluorouracilas taip pat tiekiamas išviršinio poveikio preparatų forma; jais gydoma lengvai čiuopiama ir (arba) vidutinio storio aktininė keratozė su hiperkeratozės požymiais (I/II laipsnio), diagnozuota suaugusiems pacientams, kurių imuninė sistema nesutrikusi, taip pat karpas (5-fluorouracilo 0,5 proc. tirpalas) arba paviršiniai ikinavikiniai ir navikiniai odos pakitimai, keratozė, įskaitant senatvinę, aktininę ir arseninę keratozę, keratoakantoma, Bovenio (Bowen) liga ir paviršiumi plintanti bazalinių ląstelių karcinoma (5-FU 5 proc. kremas).

Flucitozinas (5-FC), dar vienas 4-fluorouracilo provaistas, yra konkrečiai skirtas gydyti jautrių patogenų sukeltas sunkias sisteminės grybelinės infekcijas.

DPD yra pagrindinis 5-fluorouracilą metabolizuojantis fermentas (80–85 proc. katabolinis klirensas). Jo aktyvumas labai varijuoja, todėl gali pasireikšti įvairūs šio fermento veikimo trūkumai – tai gali būti ir dalinis, ir visiškas fermentinio aktyvumo praradimas. DPD trūkumas iš dalies susijęs su genetiniais jo geno DPYD polimorfizmais, bet taip pat gali būti nulemtas kitų priežasčių. Dalinio ir visiško DPD trūkumo paplitimas bendrojoje populiacijoje skiriasi pagal įvairius šaltinius; manoma, kad tokį sutrikimą atitinkamai turi apytikriai 3–9 proc. ir 0,01–0,3 proc. visų gyventojų.

Fluorouracilu ar susijusiomis medžiagomis gydant pacientus, kuriems nustatytas DPD trūkumas, gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis, pvz., stiprus viduriavimas, stomatitas, neutropenija ir neurotoksiškumas. Atrodo, kad su fluoropirimidinais siejamas toksinis poveikis pacientams, kuriems nustatytas DPD trūkumas, susijęs su stipriausiu, neretai gyvybei pavojingu arba net mirtinu toksiniu poveikiu, kurio atvejų nustatyta pacientams, kuriems buvo diagnozuotas visiškas DPD trūkumas. Todėl PRAC laikosi nuomonės, kad parenteriniu būdu vartojamo 5-fluorouracilo ir susijusių medžiagų kapecitabino, tegafuro ir flucitozino naudos ir rizikos santykis gydant pacientus, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas, yra nepalankus, todėl pacientams, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas, turėtų būti uždrausta vartoti šiuos vaistinius preparatus.

Klinikinė situacija dėl dalinio DPD aktyvumo sumažėjimo ne tokia aiški. Dalinis DPD trūkumas taip pat siejamas su padidėjusiu stipraus toksinio poveikio pavojumi, bet, nesant kitų tinkamų gydymo priemonių, šiuos pacientus galima gydyti šiais vaistais, laikantis tam tikrų atsargumo priemonių. Galima įvertinti galimybę skirti mažesnę vaisto dozę.

Siekdamas įvertinti metodus, kurie taikomi siekiant nustatyti dalinį arba visišką DPD trūkumą prieš pradedant gydymą ir sumažinti sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojų, PRAC apsvarstė kreipimosi procedūros metu susijusių preparatų registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su toksinio poveikio, siejamo su dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) trūkumu, pavojumi, taip pat duomenis, susijusius su įvairiais tikrinimo metodais, kuriuos taikant galima nustatyti DPD trūkumo sutrikimą turinčius pacientus, taip pat EMA atliktą duomenų bazės *EudraVigilance* duomenų analizę ir trečiųjų šalių pateiktą informaciją. PRAC taip pat atsižvelgė į konsultacijų su Onkologijos srities ekspertų mokslinių konsultacijų grupe ir EMA farmakogenomikos ekspertų darbo grupe rezultatus.

Visiško ir dalinio DPD trūkumo sutrikimą turinčių pacientų nustatymas gali padėti nuspręsti, kurių pacientų – dėl padidėjusio sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojaus – nereikėtų gydyti fluoropirimidinais ir kuriuos pacientus reikėtų gydyti mažesnėmis jų dozėmis. Šiuo metu genotipo ir fenotipo nustatymo tyrimai laikomi geriausiais iš esamų DPD trūkumo nustatymo metodų, bet abu metodai turi tam tikrų trūkumų.

Atliekant genotipo nustatymo tyrimą, galima nustatyti tik tokį DPD trūkumą, kuris susijęs su tiriamais DPYD variantais, nors atrodo, kad DPD aktyvumo sumažėjimas gali būti susijęs ir su kitais retais arba nežinomais DPYD variantais arba ne genetiniais veiksniais. Be to, DPYD genotipas ir DPD aktyvumas tik vidutiniškai susiję. Nustatyta, kad daugelio pacientų, kurių DPYD genotipas heterozigotinis, DPD aktyvumas nepakitęs, todėl jų tyrimo rezultatas gali būti klaidingai teigiamas. Vis dėlto, iš esamų

tikrinimo dėl DPD trūkumo metodų, genotipo nustatymas yra lengviausias, patikimiausias ir tinkamiausiai atliekamas tyrimas.

Atliekant DPD fenotipo nustatymą, galima išvengti šių sunkumų, tiesiogiai išmatuojant endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją. Tačiau yra tam tikrų neaiškumų dėl uracilo koncentracijos ribinių taškų, pagal kuriuos nustatomas visiškas ir dalinis DPD trūkumas, nes jie dar nepatvirtinti. Be to, trūksta patikimų duomenų apie adaptyvaus dozavimo pagal DPD fenotipo nustatymo tyrimo rezultatus saugumą ir veiksmingumą.

Nesant šių dviejų metodų palyginamųjų duomenų, PRAC pasiūlė, kaip galimus metodus DPD trūkumą turintiems pacientams nustatyti, į preparato charakteristikų santrauką įtraukti abu šiuos metodus.

DPD trūkumo sutrikimą turinčius pacientus galima nustatyti prieš gydymą jiems atliekant tyrimą dėl retų DPYD geno mutacijų.

Keturi DPYD variantai – c.1905+1G>A [dar vadinamas DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 – gali lemti visišką DPD fermentinio aktyvumo nebuvimą arba jo sumažėjimą. Kiti reti variantai taip pat gali lemti didesnį sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojų. Fluoropirimidinais gydomiems pacientams, turintiems tam tikrus heterozigotinius DPYD variantus (įskaitant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantus), kyla didesnis sunkaus toksinio poveikio pavojus. Žinoma, kad kai kurios homozigotinės ir sudėtinės heterozigotinės mutacijos DPYD geno lokuse (pvz., minėtų keturių variantų kombinacijos su bent vienu c.1905+1G>A arba c.1679T>G aleliu) lemia visišką arba beveik visišką DPD fermentinio aktyvumo nebuvimą.

Heterozigotinį DPYD geno c.1905+1G>A genotipą turi maždaug 1 proc. kaukazičių rasės pacientų, c.2846A>T – 1,1 proc., c.1236G>A/HapB3 – 2,6–6,3 proc., o c.1679T>G – 0,07–0,1 proc. Duomenų apie šių keturių DPYD variantų dažnumą kitose populiacijose nėra daug. Šiuo metu manoma, kad afrikiečių (afroamerikiečių) arba azijiečių kilmės populiacijose iš esmės nėra šių keturių DPYD variantų (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3).

Iš kelių lig šiol ištirtų fenotipo nustatymo metodų, uracilo koncentracijos kraujyje matavimas nustatytas kaip kliniškai naudingiausias metodas. Siekiant nustatyti DPD trūkumo fenotipines charakteristikas, rekomenduojama prieš pradedant gydymą nustatyti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujyje. Padidėjusi uracilo koncentracija prieš pradedant gydymą siejama su padidėjusiu toksinio poveikio pavojumi. Nepaisant neaiškumų dėl uracilo koncentracijos slenkstinių ribų, pagal kurias turėtų būti nustatomas visiškas ir dalinis DPD trūkumas, ≥ 16 ng/ml – < 150 ng/ml uracilo koncentraciją kraujyje reikėtų laikyti dalinio DPD trūkumo požymiu ir sieti su padidėjusiu fluoropirimidinių toksinio poveikio pavojumi. ≥ 150 ng/ml uracilo koncentraciją kraujyje reikėtų laikyti visiško DPD trūkumo požymiu ir sieti su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidinių toksinio poveikio pavojumi. Siekiant tiksliau nustatyti uracilo koncentracijos ribinius taškus DPD trūkumui nustatyti ir kaip optimizuoti vaisto dozę, reikia atlikti daugiau mokslinių tyrimų.

Be prevencinio DPD trūkumo tyrimo, 5-fluorouracilo dozės optimizavimo tikslais rekomenduojama stebėti 5-fluorouracilo (terapinio vaisto) koncentraciją kraujyje. Todėl (intraveniniu) 5-fluorouracilu gydomiems pacientams terapinio vaisto koncentracijos stebėjimas gali būti naudingas kaip papildomas metodas, kartu taikant išankstinio DPD trūkumo nustatymo, kaip antai genotipo ar genotipo nustatymo, metodus ir padėti papildyti negausias žinias apie sumažintos dozės saugumą ir veiksmingumą. Kartu atliekant išankstinį fenotipo arba genotipo nustatymo tyrimą ir stebint terapinio vaisto koncentraciją, 5-fluorouracilo terapijos naudos ir rizikos santykis gali būti geresnis. Todėl informacija apie terapinio vaisto koncentracijos stebėjimą įtraukta į (intraveninių) preparatų su 5-fluorouracilu preparato charakteristikų santrauką. Manoma, kad terapinio vaisto koncentracijos stebėjimas nenaudingas kapecitabinu gydomiems pacientams, nes pagal sisteminę kapecitabino ir kapecitabino metabolitų ekspoziciją plazmoje sunku numatyti vaisto saugumą ir veiksmingumą.

Naujos rekomendacijos dėl prieš gydymą atliekamų tyrimų DPD trūkumui nustatyti yra svarbus su vaistiniaisiais preparatais susijusios dabartinės praktikos pokytis ir apie tai reikėtų informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus, jiems išsiunčiant pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC).

Vis dar neaišku, koks gydymas būtų optimalus pacientams, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, taip pat koku metodu būtų geriausia nustatyti pacientus, kuriems kyla didesnis toksinio poveikio pavojus; šiuo klausimu reikėtų atlikti daugiau tyrimų. Registruotojai ir kiti atitinkami suinteresuotieji subjektai, įskaitant akademinę bendruomenę, raginami atlikti tolesnius mokslinius tyrimus, kad būtų galima surinkti šiuo metu trūkstamas žinias ir pašalinti tam tikrus neaiškumus, be kita ko, numatyti optimalų tyrimo metodą, pagal kurį būtų galima nustatyti pacientus, kuriems kyla su DPD trūkumu siejamo sunkaus toksinio poveikio pavojus, taip pat optimalią dozę pacientams, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, įvertinti su veiksmingumu (bendra išgyvenimo trukmė, išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmė) ir saugumu (≥ 3 laipsnio toksinio poveikio dažnumu) susijusius klinikinius pacientų, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, gydymo rezultatus, taip pat įvertinti pasiūlytą uracilemijos viršutinio (>150 ng/ml) ir apatinio (≤ 16 ng/ml) ribinių taškų patikimumą siekiant atskirti pacientus, kurių DPD aktyvumas nepakitęs, ir pacientus, turinčius dalinio ir visiško DPD trūkumo sutrikimą, taip pat įvertinti, kaip skirtingose ES valstybėse narėse įgyvendinama rekomendacija tikrinti pacientus dėl DPD trūkumo ir stebėti terapinio vaisto koncentraciją.

Priešingai nei fluoropirimidinų ekspozicija gydant vėžinius susirgimus, išoriškai vartojamo 5-fluorouracilo sisteminis įsisavinamumas paprastai yra labai nedidelis. 5 proc. fluorouracilo preparatu gydomų pacientų, kurių plazmoje buvo susidariusi išmatuojama 5-fluorouracilo koncentracija, populiacijoje, kurioje buvo nustatyta pakankamai duomenų taškų farmakokinetiniams parametrams įvertinti, AUC svyravo nuo 14,507 iki 37,518 ng·h/ml, t. y. buvo 100–1 000 kartų mažesnė už rekomenduojamą AUC, taikant gydymą fluoropirimidinų grupės vaistais nuo vėžio. Taigi pagal visas įregistruotas indikacijas vartojamų išviršinio vartojimo 5-fluorouracilo preparatų naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs ir prieš pradedant gydymą pacientams, kuriems taikomas gydymas išviršinio vartojimo 5-fluorouracilu, nereikia atlikti tyrimo DPD trūkumui nustatyti. Tačiau PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų informaciniuose dokumentuose reikėtų pateikti informaciją apie tai, kad pacientams, kuriems nustatytas DPD trūkumas, kyla nedidelė rizika, o sisteminės ekspozicijos atveju gali kilti didesnė rizika.

Fluorouracilas yra flucitozino metabolitas. DPD yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis metabolizuojant ir šalinant fluorouracilą, ir nors į fluorouracilą virsta tik nedidelis metabolizuojamo flucitozino kiekis, negalima visiškai atmesti dėl DPD trūkumo fluorouracilo sukeliama sunkaus toksinio poveikio pavojaus. Atsižvelgdamas į tai, PRAC laikėsi nuomonės, kad flucitozino negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas. Be to, patvirtinus arba įtariant vaistų toksinį poveikį, galima svarstyti galimybę atlikti tyrimą dėl DPD aktyvumo. Įtariant vaisto sukeltą toksinį poveikį, reikėtų įvertinti, ar nevertėtų nutraukti gydymo. PRAC rekomendavo perduoti šią informaciją atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams, jiems išsiunčiant DHPC. Kadangi grybelinės infekcijos turėtų būti gydomos skubiai, gydymo flucitozinu negalima atidėti vėlesniam laikui, todėl prieš gydymą nereikia atlikti tyrimo dėl DPD trūkumo.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo ir susijusių medžiagų;

- PRAC apsvarstė visus šios peržiūros metu pateiktus duomenis, susijusius su toksinio poveikio, kuris siejamas su dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) trūkumu, pavojumi ir įvairiais tikrinimo metodais, kuriuos šiuo metu galima taikyti siekiant nustatyti DPD trūkumo sutrikimą turinčius pacientus. Be kita ko, aptarti registruotojų raštu pateikti atsakymai, EMA atlikta *EudraVigilance* duomenų analizė, trečiųjų šalių pateikta informacija ir konsultacijų su Onkologijos srities ekspertų mokslinių konsultacijų grupe bei EMA farmakogenomikos ekspertų darbo grupe rezultatai;
- PRAC patvirtino šiuo metu turimas žinias, kad pacientų, kuriems nustatytas DPD trūkumas, gydymas sisteminio poveikio 5-fluorouracilu ir susijusiomis medžiagomis siejamas su padidėjusiu toksinio poveikio pavojumi;
- PRAC priėjo prie išvados, kad (intraveninio) 5-fluorouracilo ir susijusių medžiagų kapecitabino, tegafuro ir flucitozino naudos ir rizikos santykis gydant pacientus, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas, yra neigiamas, ir patvirtino, kad pacientams, kuriems nustatytas visiškas DPD trūkumas, turėtų būti uždrausta vartoti šiuos vaistinius preparatus. PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad pacientams, kuriems nustatytas dalinis DPD trūkumas, reikėtų pakoreguoti pradinę vaisto dozę;
- siekdamas sumažinti padidėjusį toksinio poveikio pavojų, PRAC rekomendavo prieš pradedant gydymą atlikti tyrimą dėl DPD trūkumo. PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu genotipo ir fenotipo nustatymas atliekant uracilo koncentracijos kraujyje tyrimą yra tinkamiausi būdai nustatyti pacientus, turinčius DPD trūkumo sutrikimą. Nors abu šie metodai turi tam tikrų trūkumų, PRAC sutarė, kad preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo (intraveninių), kapecitabino ir tegafuro, informaciniuose dokumentuose reikėtų pateikti informaciją apie šiuos du tyrimų metodus kartu su rekomendacija atsižvelgti į taikytinas kliniškes gaires;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad gydant pacientus, kuriems būtinas gydymas flucitozino, prieš gydymą atliekamas tyrimas DPD trūkumui nustatyti būtų nesuderinamas su poreikiu kuo greičiau pradėti mieliagrybių ir grybelių sukeltų sisteminių infekcijų gydymą, todėl sutarė, kad prieš pradedant gydymą šiems pacientams nebūtina atlikti tyrimo DPD trūkumui nustatyti;
- atsižvelgdamas į mažą išoriškai vartojamo 5-fluorouracilo sisteminį įsisavinamumą, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal visas įregistruotas indikacijas vartojamų išviršinio vartojimo 5-fluorouracilo preparatų naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs, bet į jų preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie sisteminės ekspozicijos atveju pacientams, turintiems DPD trūkumo sutrikimą, kylantį toksinio poveikio pavojų;
- PRAC taip pat sutarė dėl tiesioginių pranešimų sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) ir dėl jų išplatavimo terminų;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo ir susijusių medžiagų kapecitabino, tegafuro ir flucitozino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Dėl šių priežasčių komitetas rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra 5-fluorouracilo ar susijusių medžiagų kapecitabino, flucitozino ir tegafuro, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.