

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefixime Viatris 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 447,68 mg trihydrátu cefixímu, čo zodpovedá 400 mg cefixímu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetlohnedá, oválna, bikonvexná, filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch stranách a rozmermi približne 9 mm x 18 mm.

Deliaca ryha pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a slúži na rozdelenie tablety na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefixime Viatris je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefixím u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Akútny zápal stredného ucha
- Akútna bakteriálna sinusitída, faryngitída, tonzilitída
- Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy
- Komunitná pneumónia
- Nekomplikované infekcie močových ciest
- Nekomplikovaná akútna kvapavka

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Štandardné odporúčané dávkovanie je nasledovné:

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:

Odporúčaná dávka lieku Cefixime Viatris je 400 mg cefixímu (1 tableta) denne ako jedna perorálna dávka alebo rozdelená do dvoch rovnakých perorálnych dávok po 200 mg cefixímu (1/2 tablety) každých 12 hodín.

Pri nekomplikovaných infekciách močových ciest je účinná dávka 200 mg (1/2 tablety) denne.

Starší pacienti

Rovnaká dávka ako u dospelých, pokiaľ nemajú závažnú poruchu funkcie obličiek (pozri nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Liek sa môže podávať pacientom s poruchou funkcie obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 20 ml/min nie je prínosom zmena dávky a možno použiť zvyčajný dávkovací režim.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min sa odporúča neprekračovať dávku 200 mg/deň.

Dávka a dávkovací režim u pacientov na chronickej ambulantnej peritoneálnej dialýze alebo hemodialýze sa má riadiť rovnakým odporúčaním ako u pacientov s klírensom kreatinínu < 20 ml/min. Cefixím nie je dialyzovateľný hemodialýzou ani peritoneálnou dialýzou.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití cefixímu u pediatrických a dospelých vekových skupín s renálnou insuficienciou. Preto sa použitie cefixímu u týchto skupín pacientov neodporúča.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa pozoruje predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej koncentrácie cefixímu. To si však u týchto pacientov nevyžaduje zmeny v dávkovaní.

Pediatrická populácia

Cefixime Viatrix 400 mg sa nemá používať u detí vo veku ≤ 12 rokov. Je potrebné overiť dostupnosť iných liekových foriem..

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Deliaca ryha pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a slúži na rozdelenie tablety na rovnaké dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo a na betalaktámové antibiotiká vo všeobecnosti alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť pri používaní cefixímu počas tehotenstva a dojčenia, rešpektovanie kontraindikácie u pacientov s precitlivenosťou na cefixím alebo jeho pomocné látky, a tiež dodržiavanie zníženia dávky u pacientov s renálnou insuficienciou.

Pri podávaní cefalosporínov pacientom s precitlivenosťou na penicilíny je potrebná opatrnosť, pretože existuje dôkaz o skríženej alergénosti medzi penicilínmi a cefalosporínmi; závažné reakcie (vrátane anafylaktických reakcií) sa vyskytli u oboch tried (pozri časť 4.3).

Pri cefixíme boli hlásené prípady závažných kožných reakcií, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). V prípade závažnej kožnej nežiaducej reakcie sa musí užívanie cefixímu okamžite ukončiť a musia sa zaviesť vhodné opatrenia.

Tak ako iné cefalosporíny, aj cefixím môže spôsobiť akútnu renálnu insuficienciu, vrátane intersticiálnej nefritídy. V prípade akútneho zlyhania obličiek sa musí liečba cefixímom prerušiť a musia sa prijať vhodné terapeutické opatrenia.

Cefixím sa musí používať s osobitnou opatrnosťou v prípade závažného poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Dlhodobé užívanie cefixímu môže spôsobiť premnoženie necitlivých organizmov. Liečba širokospektrálnymi antibiotikami mení normálnu flóru hrubého čreva a môže viesť ku kolonizácii

kmeňmi *Clostridioides*. Štúdie naznačujú, že toxín produkovaný *Clostridioides difficile* je hlavnou príčinou hnačky spojenej s antibiotikami. Pseudomembranózna kolitída je spojená s používaním širokospektrálnych antibiotík (makrolidy, semisyntetické penicilíny, linkozamidy a cefalosporíny vrátane cefixímu); je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objaví hnačka spojená s užívaním antibiotík.

Funkcia obličiek sa musí starostlivo monitorovať pri kombinovanej liečbe liekmi s obsahom cefixímu s aminoglykozidovými antibiotikami, polymyxínom B, kolistínom, viomycínom alebo vysokými dávkami kľúčkových diuretík (napr. furosemid) (pozri časť 4.5). To platí najmä pre pacientov s už prítomnou poruchou funkcie obličiek.

Musí sa vziať do úvahy, že niektoré prípady závažnej hnačky v dôsledku pseudomembranózneho kolitídy, ktorá sa vyvinula počas alebo po použití cefixímu, boli život ohrozujúce (pozri časť 4.8). Ak existuje takéto podozrenie, používanie cefixímu sa musí prerušiť a musia sa začať príslušné liečebné opatrenia. Môže byť potrebný endoskopický zákrok, napríklad sigmoidoskopia alebo bakteriologické postupy. Liečebné opatrenia zahŕňajú príjem tekutín, elektrolytov a proteínových doplnkov. Ak sa kolitída po vysadení lieku nezlepší alebo ak sa symptómy zhoršia, je indikovaná liečba perorálnym vankomycínom, pretože je to antibiotikum voľby pri pseudomembranózneho kolitíde spôsobenej *C. difficile*. Musia sa vylúčiť iné príčiny kolitídy. Užívanie liekov, ktoré inhibujú peristaltiku čriev, je kontraindikované.

Pre cefalosporíny (ako triedu) bola opísaná liekmi vyvolaná hemolytická anémia, vrátane závažných prípadov s fatálnymi následkami. Pozorovala sa aj recidíva hemolytickej anémie po vysadení cefalosporínov u pacientov s predchádzajúcou hemolytickou anémiou súvisiacou s cefalosporínmi (vrátane cefixímu).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s potenciálne nefrotoxickými látkami (ako sú antibiotiká, napr. glykozamidy, kolistín, polymyxín a viomycín) a silne pôsobiace diuretikami (napr. kyselinou etakrynovou alebo furosemidom) vyvoláva zvýšené riziko poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Antacidá neovplyvňujú absorpciu cefixímu. Inhibítory tubulárnej reabsorpcie, ako je probenecid, môžu zhoršiť vylučovanie cefixímu močom a zvýšiť hodnoty C_{max} a AUC_{24} .

Salicyláty a iné nesteroidné antiflogistiká môžu vytesniť cefixím z jeho väzby na plazmatické proteíny, čím sa zvýšia koncentrácie voľných frakcií.

Podobne ako u väčšiny cefalosporínov sa u niektorých pacientov pozorovalo predĺženie protrombínového času, preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní cefixímu pacientom podstupujúcim antikoagulačnú liečbu, pričom sa upravuje frekvencia kontroly INR (Medzinárodný normalizovaný pomer, *International Normalized Ratio*).

Interakcie s laboratórnymi testami

Falošne pozitívne výsledky sa môžu vyskytnúť pri stanovení glukózy v moči pomocou činidiel na báze medi, ale nie pri metódach využívajúcich glukózo oxidázu. Coombsov test môže tiež vykazovať falošne pozitívne výsledky, ako pri cefalosporínoch vo všeobecnosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití cefixímu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Cefixime Viatrix počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu cefixímom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cefixím vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách na potkanoch preukázali vylučovanie cefixímu do mlieka potkanov. Cefixime Viatris sa má používať počas dojčenia len po starostlivom zvážení prínosu/rizika.

Ak sa u dojčaťa počas dojčenia vyskytne hnačka alebo kandidóza, matka nemá počas liečby dojčiť, alebo sa má liečba cefixímom ukončiť.

Fertilita

Účinok cefixímu na fertilitu u ľudí nebol skúmaný. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3)

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli pozorované žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky (podľa výsledkov klinických štúdií) sú uvedené v zostupnom poradí závažnosti v rámci každej triedy frekvencie.

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých

V tejto časti sa na klasifikáciu nežiaducich účinkov podľa frekvencie použila nasledujúca konvencia:

- Veľmi časté: ($\geq 1/10$)
- Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$
- Neznáme (z dostupných údajov)

<i>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>
Infekcie a nákazy			Bakteriálna superinfekcia, mykotická superinfekcia	Kolitída spojená s užívaním antibiotík (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Eozinofília	Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	Anafylaktický šok, reumatoidná artritída
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Vertigo	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Bolesť brucha, nauzea, vracanie	Plynatosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída, žltáčka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	Multiformný erytém, pruritus, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická

				epidermálna nekrolýza, urtikária
Poruchy obličiek a močových ciest				Intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Zápal sliznice, horúčka	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (transaminázy, alkalické fosfatázy)	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne informácie o prípadoch predávkovania. Dávky 2 g zdravým dospelým spôsobili mierne gastrointestinálne účinky, rovnakého typu ako sa pozorovali pri terapeutických dávkach. Pri akútnej otrave treba počítať s nástupom hnačky, vracania a bolesti brucha.

Neexistujú špecifické antidotá. Môže sa vykonať výplach žalúdka (pri požití pred menej ako 2 hodinami) a pacient má byť hydratovaný, v prípade potreby s obnovením rovnováhy elektrolytov. Peritoneálna dialýza a hemodialýza nedokážu odstrániť klinicky významné množstvá antibiotika z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné betalaktámové antibiotiká, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD08.

Mechanizmus účinku

Cefixím je bakteriálna látka zo skupiny cefalosporínov tretej generácie. Ako betalaktámové antibiotikum pôsobí tak, že inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny. Je to teda baktericídne antibiotikum. Vďaka zavedeniu karboxymetyloxímového radikálu v pozícii 7 cefémového jadra má cefixím vysokú odolnosť voči inaktivácii väčšinou betalaktamáz produkovaných grampozitívnymi alebo gramnegatívnymi baktériami. Táto vlastnosť sa prejavuje ako aktivita, ktorá sa prakticky prekrýva s aktivitou citlivých baktérií bez ohľadu na to, či produkujú betalaktamázy alebo nie.

Farmakodynamické účinky

Čas (T), keď plazmatická koncentrácia prekročí MIC (minimálnu inhibičnú koncentráciu) mikroorganizmu, preukázal najlepšiu koreláciu účinnosti v štúdiách farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD), pričom sa odhaduje, že najlepšia terapeutická odpoveď nastane, keď $T > MIC$ je najmenej 40-50 % intervalu medzi dávkami.

Mechanizmus(y) rezistencie

Bakteriálna rezistencia na cefixím môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolýza betalaktamázy, exprimovanou prostredníctvom indukcie alebo genetickej supresie u gramnegatívnych baktérií;
- zníženie afinity penicilínu k proteínom;
- zníženie priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií;
- expresia aktívnych efluxných membránových púmp pre antibiotikum.

V bakteriálnej bunke môže súčasne existovať viac ako jeden z vyššie opísaných mechanizmov rezistencie. V závislosti od prítomných mechanizmov môže mať baktéria skríženú rezistenciu na niektoré alebo všetky betalaktámové antibiotiká alebo na antibiotiká z iných tried.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) pre cefixím a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a v čase. Pri vybraných druhoch sú potrebné lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade, že lokálna prevalencia rezistencie môže spochybniť účinnosť liečiva pre určité typy infekcií, by mala byť vyhladaná konzultácia so špecialistom.

<u>Citlivé mikroorganizmy</u>
<u>Grampozitívne aeróby</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (citlivý na penicilín) <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gramnegatívne aeróby</u>
<i>Escherichia coli</i> % <i>Haemophilus influenzae</i> Druhy <i>Klebsiella</i> % <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
Mikroorganizmy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia Druhy <i>Enterobacter</i>
<u>Prirodzene rezistentné mikroorganizmy</u>
<i>Clostridioides difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococci</i> Druhy <i>Pseudomonas</i> <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> (rezistentný na penicilín)

% Kmene produkujúce betalaktamázy so širokým spektrom (ESBL) sú vždy rezistentné

+ Cefixím je slabý účinný proti *stafylokokom* (bez ohľadu na citlivosť na meticilín)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Prítomnosť vinylového radikálu v polohe 3 dáva cefixímu dostatočujúcu kapacitu na perorálnu absorpciu. V skutočnosti je perorálna biologická dostupnosť tohto antibiotika asi 48 – 50 %. Súbežné podávanie s jedlom môže predĺžiť čas potrebný na dosiahnutie C_{max} bez účinku na AUC_{24} alebo $T_{1/2}$;

tento účinok nemá klinický význam. Prítomnosť jedla nebráni perorálnej absorpcii cefixímu; $T_{\max}$ je mierne predĺžený, ale $C_{\max}$ a AUC_{24} nie sú ovplyvnené.

Opakované terapeutické dávky nespôsobujú akumuláciu v tele u dospelých alebo u detí.

Distribúcia

Cefixím sa približne zo 70 % viaže na plazmatické bielkoviny a neviazaná frakcia sa dobre distribuuje do rôznych tkanív tela, okrem CNS. Antibiotikum vykazuje dobrú penetráciu do maxilárnych dutín, stredného ucha, dýchacieho traktu (vrátane bronchiálneho sekrétu), mandlí, tkaniva a tekutiny prostaty a iných orgánov. Koncentrácie v tkanive žľazníka a žľazi po dávke 400 mg u dospelých sú asi 20 a 190 µg/ml, v uvedenom poradí, 4 až 12 hodín po užití antibiotika. Koncentrácie v moči sú tiež zvýšené.

Biotransformácia

Cefixím podlieha v tele miernemu metabolizmu a vo svojej aktívnej forme sa v podstate vylučuje predovšetkým žľazou a vo významných množstvách (20 až 30 % absorbovanej dávky) močom. Vylučovanie cefixímu je pomalé, takže $T_{1/2\beta}$ je pomerne dlhý (asi 4 hodiny), čo zaisťuje dobré pokrytie proti citlivým baktériám do 24 hodín po podaní jednorazovej dávky 400 mg u dospelých alebo 8 mg/kg u detí.

Eliminácia

Koncentrácie v moči a v žľazi sú veľmi vysoké, pretože k eliminácii dochádza prostredníctvom týchto ciest.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Potvrďilo sa, že u dojčiat v porovnaní so staršími deťmi, u ktorých sú farmakokinetické parametre porovnateľné s dospelými, je polčas dlhší, AUC_{24} vyššia a vylučovanie močom vyššie.

Starší

U starších pacientov (vo veku 65 až 74 rokov) vykazujú $C_{\max}$ a AUC_{24} mierne vyššie hodnoty ako u mladých dospelých (vo veku 20 až 32 rokov). Tieto rozdiely však neodôvodňujú zníženie dávky u starších ľudí.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s cirhózou sa po podaní 200 mg cefixímu nepotvrdila žiadna zmena $C_{\max}$ alebo AUC_{24} ; avšak čas pre $C_{\max}$ a $T_{1/2\beta}$ sa predĺžil, rovnako ako renálny klírens. V sére alebo moči neboli zistené žiadne metabolity.

Renálna insuficiencia

Hoci len 20 až 30 % absorbovanej dávky sa vylúči močom, $C_{\max}$ a $T_{1/2\beta}$ sa pri rovnakej dávke zvyšujú v súlade so závažnosťou renálnej insuficiencie.

Aj keď tieto zvýšenia nie sú dostatočné na to, aby si vyžadovali zníženie dávky s klírensom kreatinínu vyšším ako 20 ml/min, neplatí to pre klírens kreatinínu nižší alebo rovný 20 ml/min. V týchto prípadoch sa $C_{\max}$ môže zdvojnásobiť a $T_{1/2\beta}$ sa môže takmer strojnásobiť, v takom prípade sa musí dávka znížiť na polovicu (spravidla na 200 mg/deň u dospelých a 4 mg/kg/deň u detí).

Hemodialýza a peritoneálna dialýza odstraňujú z krvi len malé množstvá cefixímu, čo nie je klinicky významné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, a *in vitro* mutagenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dlhodobé štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

Štúdie vykonané na hlodavcoch a psoch ukázali, že cefixím nemá žiadne toxické účinky pri jednorazovom alebo opakovanom podaní. Neboli zistené žiadne mutagénne alebo klastogénne

vlastnosti. Reprodukčné správanie a kapacita testovaných zvierat neboli ovplyvnené. Cefixím nie je teratogénny u potkanov alebo myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

celulóza, mikrokryštalická
hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát
škrob, predželatinovaný
stearát horečnatý

Filmotvorný obal

opadry II White 85F18422 [poly(vinylalkohol), oxid titaničitý (E 171), makrogol (MW 3 350, 4 000 JP), mastenec]
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25° C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-hliníkové blistre. Balenia po 5, 7 alebo 10 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0107/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025