

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sterofundin B, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 000 mL de solution pour perfusion contiennent :

Chlorure de sodium	1,25 g
Chlorure de potassium	1,80 g
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté	1,14 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,51 g
Solution de lactate de sodium à 50 % p/p (équivalent à 2,80 g de lactate de sodium)	5,60 g
Glucose monohydraté (équivalent à 50,0 g de glucose)	55,00 g

Concentrations en électrolytes :

Sodium	53,7 mmol/L
Potassium	24,1 mmol/L
Magnésium	2,5 mmol/L
Chlorure	53,5 mmol/L
Lactate	25,0 mmol/L
Phosphate	7,3 mmol/L

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse limpide, incolore ou presque incolore.

Valeur calorique :	835 kJ/L $\square$ 200 kcal/L
Osmolarité théorique :	444 mOsm/L
Acidité (titration jusqu'à un pH de 7,4) :	< 10 mmol/L
pH :	4,0-7,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Apport d'eau et d'électrolytes avec une faible proportion d'hydrates de carbone, en particulier lors d'un traitement par perfusion postopératoire ou post-traumatique, lorsque des médicaments ou des perfusions contenant du sodium sont administrés simultanément.
- Couverture partielle des besoins en énergie.
- Solution véhicule pour médicaments compatibles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée aux besoins individuels en hydrates de carbone, en eau et en électrolytes. L'équilibre hydrique, le glucose sérique, le sodium sérique et d'autres électrolytes peuvent nécessiter une surveillance avant ou pendant l'administration, en particulier chez les patients présentant une libération non osmotique excessive de la vasopressine (syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH) et chez les patients traités concomitamment par des médicaments agonistes de la vasopressine, en raison du risque d'hyponatrémie.

La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés physiologiquement hypotoniques. Sterofundin B peut devenir hypotonique après administration du fait de la métabolisation du glucose et du lactate dans l'organisme (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Adultes

Dose journalière maximale

Pour le traitement d'entretien, la dose ne doit pas dépasser 40 mL par kilogramme de poids corporel et par jour, ce qui correspond à 2,0 g de glucose, 2,1 mmol de sodium et 1 mmol de potassium par kilogramme de poids corporel par jour.

Toute perte supplémentaire (due par exemple à de la fièvre, une diarrhée, des vomissements, etc.) doit être compensée conformément au volume et à la composition des liquides perdus.

Vitesse de perfusion maximale

Pour le traitement d'entretien, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 100 mL/heure.

Population pédiatrique

La posologie dépend de l'âge, du poids, et de l'état clinique et biologique (équilibre acido-basique) du patient, ainsi que des traitements concomitants. Elle doit être déterminée par le médecin spécialiste.

Pour le traitement d'entretien, les doses quotidiennes suivantes ne doivent pas être dépassées.

Âge	Doses (mL/kg/j)
1 ^{er} jour de vie*	60
2 ^e jour de vie*	70
3 ^e jour de vie *	80
4 ^e jour de vie*	100
5 ^e jour de vie*	140
6 ^e jour de vie *	170
1 ^{er} mois de vie	160
À partir du 2 ^e mois de vie	150
1 à 2 ans	120
3 à 5 ans	100
6 à 12 ans	80
13 à 18 ans	70

*pour les nouveau-nés à terme

Toute perte supplémentaire (due par exemple à de la fièvre, une diarrhée, des vomissements, etc.) doit être compensée conformément au volume et à la composition des liquides perdus.

Vitesse de perfusion maximale

Pour le traitement d'entretien, les vitesses de perfusion suivantes ne doivent pas être dépassées.

Poids corporel (kg)	mL/heure
0 à 10	4/kg
11 à 20	40 + 2/kg pour chaque kg > 10
> 20	60 + 1/kg pour chaque kg > 20

Personnes âgées

La dose à administrer aux personnes âgées est identique à celle destinée aux patients adultes. Toutefois, la prudence s'impose chez les patients atteints d'autres affections, telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, plus fréquentes à un âge plus avancé. Voir rubrique 4.4.

Autres groupes de patients particuliers

En cas d'altération du métabolisme du glucose (par exemple après une intervention chirurgicale ou un traumatisme, ou en présence d'hypoxie ou de défaillance organique), la posologie doit être adaptée pour garder les valeurs de glycémie proches de la normale. Voir également rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En règle générale, cette solution ne convient pas pour un apport de longue durée en liquide et en électrolytes, si des médicaments ou des perfusions supplémentaires contenant du sodium ne sont pas administrés dans le cadre du schéma thérapeutique complet. Si cette solution est utilisée seule pendant une longue durée, l'équilibre hydro-électrolytique peut être perturbé, selon la fonction rénale. Voir également rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Sterofundin B ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- Hyperkaliémie
- Hyperglycémie persistante qui ne répond pas à des doses d'insuline atteignant 6 unités/heure
- Acidose lactique
- Insuffisance rénale avec oligurie ou anurie
- Hyperhydratation
- Insuffisance cardiaque congestive aiguë
- Insuffisance hépatique sévère
- Hyponatrémie

En raison du risque d'hyponatrémie, ce produit ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une sécrétion non osmotique de vasopressine (en cas de douleurs, d'anxiété, d'état postopératoire, de nausées, de vomissements, de pyrexie, de sepsis, de réduction du volume circulant, de troubles respiratoires, d'infections du système nerveux central et de troubles métaboliques et endocriniens).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La solution ne doit pas être utilisée pour le remplacement liquidien, car cela pourrait entraîner une hyponatrémie sévère avec des effets potentiellement délétères sur le patient, par exemple des lésions cérébrales. Les enfants sont particulièrement à risque. Voir la rubrique « Population pédiatrique » ci-dessous.

La solution ne convient pas pour le traitement de l'alcalose.

Sterofundin B doit être administré avec prudence et sous surveillance attentive dans les cas suivants :

- Hypochlorémie
- Insuffisance rénale
- Affections fréquemment associées à une hyperkaliémie, par exemple maladie d'Addison ou drépanocytose
- Utilisation concomitante de digitaliques ou de médicaments qui augmentent la kaliémie (voir rubrique 4.5)

Sterofundin B est une solution légèrement hypertonique. Cependant, dans l'organisme, cette solution peut devenir hypotonique sur le plan physiologique en raison de la métabolisation rapide du glucose et du lactate (voir rubrique 4.2).

En fonction de la tonicité de la solution, du volume et de la vitesse de perfusion, ainsi que de l'état clinique sous-jacent du patient et de sa capacité à métaboliser le glucose et le lactate, l'administration de la solution par voie intraveineuse peut entraîner des déséquilibres électrolytiques, dont le plus important est l'hyponatrémie hypo-osmotique ou hyperosmotique.

Hyponatrémie :

Les patients présentant une libération non osmotique de la vasopressine (par exemple, en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des agonistes de la vasopressine (voir rubrique 4.5) présentent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë lors de la perfusion de solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie aiguë peut conduire à une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (œdème cérébral) caractérisée par des céphalées, des nausées, des convulsions, une léthargie et des vomissements. Chez les patients présentant un œdème cérébral, le risque de lésions cérébrales sévères, irréversibles et engageant le pronostic vital est particulièrement élevé.

Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients ayant une compliance cérébrale réduite (par exemple, à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens ou d'une contusion cérébrale) présentent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral sévère et engageant le pronostic vital, dû à une hyponatrémie aiguë.

Les valeurs des électrolytes sériques (potassium, en particulier), l'équilibre acido-basique et l'équilibre hydrique doivent faire l'objet d'un suivi clinique.

Sterofundin B doit être administré avec une prudence particulière en cas de taux de lactate élevé ou d'altération de l'utilisation du lactate.

En cas d'affections postopératoires ou post-traumatiques et d'autres troubles de la tolérance au glucose, l'administration n'est recommandée que si la glycémie est correctement surveillée (voir également rubrique 4.2). Sterofundin B est indiqué dans des situations où des troubles de l'utilisation du glucose surviennent fréquemment. Pour cette raison, l'administration d'insuline peut être nécessaire.

En raison du risque d'acidose lactique sévère et/ou d'encéphalopathie de Wernicke, un déficit en thiamine (vitamine B1) préexistant doit être corrigé avant la perfusion de solutions contenant du glucose.

L'administration de solutions contenant du glucose n'est pas recommandée après un AVC ischémique, car l'hyperglycémie aggrave les lésions cérébrales ischémiques et nuit à la récupération. En raison de la présence de phosphate dans la solution, Sterofundin B doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypocalcémie.

Les solutions contenant du glucose ne doivent pas être administrées pendant, avant ou après l'administration de sang à l'aide du même matériel de perfusion, en raison du risque de pseudo-agglutination (voir rubrique 6.2).

Les déficits existants en électrolytes individuels ou en eau doivent être corrigés par des apports adaptés. Chez les patients recevant des digitaliques (par exemple digoxine), une hypokaliémie même légère (3,0-3,5 mmol/L) peut prédisposer aux arythmies cardiaques. Par conséquent, l'administration de potassium doit être arrêtée avec précaution.

Utilisation comme véhicule

Remarque : si cette solution est utilisée comme véhicule, les informations de sécurité relatives à l'additif fournies par le fabricant doivent être prises en compte.

Personnes âgées

Les patients âgés, qui sont plus susceptibles de présenter une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale, doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et la posologie doit être soigneusement adaptée afin d'éviter les complications cardiocirculatoires et rénales résultant de l'hypervolémie.

Population pédiatrique

L'administration intraveineuse de liquides et les taux des électrolytes sériques doivent être étroitement surveillés dans la population pédiatrique, car les enfants peuvent avoir une capacité réduite à réguler les liquides et les électrolytes. Ils présentent un risque particulièrement élevé de développer une hyponatrémie après l'administration de solutions hypotoniques. Un débit urinaire adéquat doit être assuré, et une surveillance attentive de l'équilibre hydrique et des concentrations d'électrolytes plasmatiques et urinaires est essentielle.

Les nouveau-nés et les prématurés avec un faible poids de naissance présentent un risque plus élevé d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. La surveillance étroite de la glycémie est obligatoire pendant l'administration de solutions pour perfusion contenant du glucose afin d'éviter les effets indésirables à long terme.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments interagissant avec le potassium

Les diurétiques d'épargne potassique (amiloride, spironolactone, triamterène, seuls ou en association), les IEC (et, par conséquent, également les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine, le tacrolimus ou le suxaméthonium peuvent augmenter le taux de potassium sérique. L'administration concomitante de solutions contenant du potassium et de ces médicaments peut entraîner une hyperkaliémie sévère, qui peut à son tour provoquer une arythmie cardiaque.

L'administration de potassium peut réduire l'effet thérapeutique des digitaliques.

L'ACTH, les corticoïdes et les diurétiques de l'anse peuvent augmenter l'élimination rénale du potassium.

Médicaments influençant le métabolisme du glucose

Les interactions avec des médicaments influençant le métabolisme du glucose, par exemple les corticoïdes, doivent être prises en compte.

Médicaments augmentant l'effet de la vasopressine

Les médicaments cités ci-dessous augmentent l'effet de la vasopressine, ce qui entraîne une diminution de l'excrétion rénale d'eau sans électrolyte et une augmentation du risque d'hyponatrémie nosocomiale à la suite d'un traitement à base de solutés intraveineux mal équilibré (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Médicaments stimulant la libération de vasopressine, par exemple :

chlorpropamide, clofibrate, carbamazépine, vincristine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 3,4-méthylènedioxy-N-méthamphétamine, ifosfamide, antipsychotiques, narcotiques

Médicaments potentialisant l'action de la vasopressine, par exemple :

chlorpropamide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cyclophosphamide

Analogues de la vasopressine, par exemple :
desmopressine, ocytocine, vasopressine, terlipressine

Parmi les autres médicaments qui augmentent le risque d'hyponatrémie figurent également les diurétiques en général et les antiépileptiques tels que l'oxcarbazépine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du glucose, du chlorure de sodium, du chlorure de potassium, du dihydrogénophosphate de sodium, du chlorure de magnésium et du lactate de sodium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Tous les composants de Sterofundin B étant naturellement présents dans l'organisme, ce produit peut être utilisé si cela est indiqué.

Toutefois, des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de Sterofundin B à des femmes enceintes pendant le travail, en particulier s'il est administré en association avec de l'ocytocine, en raison du risque d'hyponatrémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

La prudence est de mise lorsque ce médicament est utilisé pendant la grossesse, en particulier en cas de prééclampsie.

Allaitement

On ne sait pas si le glucose, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le dihydrogénophosphate de sodium, le chlorure de magnésium et le lactate de sodium ainsi que leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration de Sterofundin B pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sterofundin B n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences suivantes sont utilisées pour l'évaluation des effets indésirables :

Très fréquent :	$\geq 1/10$
Fréquent :	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent :	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare :	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare :	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée :	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : Hyponatrémie nosocomiale

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : Encéphalopathie hyponatrémique

L'hyponatrémie nosocomiale peut causer des lésions cérébrales irréversibles et entraîner le décès en raison du développement d'une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut entraîner une hyperhydratation avec augmentation de la turgescence cutanée, congestion veineuse, œdème (voir potentiellement œdème pulmonaire ou cérébral), déséquilibre électrolytique (en particulier hyperkaliémie) et déséquilibres acides.

Les symptômes de l'hyperkaliémie peuvent inclure la paresthésie, la faiblesse musculaire ou l'arythmie cardiaque.

En outre, un surdosage peut entraîner une hyperglycémie, une glycosurie, une déshydratation, une hyperosmolarité sérique, un coma hyperosmolaire hyperglycémique.

Traitement

Arrêter immédiatement la perfusion, et administrer des agents diurétiques ou osmotiques en association avec une surveillance continue des électrolytes sériques, une correction des électrolytes et une correction des troubles acido-basiques.

L'hyperkaliémie peut être traitée avec du calcium, de l'insuline ou de l'hydrogénocarbonate de sodium.

L'hyperglycémie peut être traitée par l'administration précautionneuse d'insuline, avec vérification fréquente de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : solutions modifiant le bilan électrolytique, électrolytes avec hydrates de carbone, code ATC : B05B B02

Mécanisme d'action

La solution est composée de manière telle qu'elle couvre les besoins physiologiques de base des adultes en termes d'apport en liquides et en électrolytes, soit 30-40 mL de liquide, 2 mmol de sodium et 1 mmol de potassium par kilogramme de poids corporel et par jour. La concentration en sodium relativement faible de la solution tient compte de l'apport complémentaire en sodium souvent associé à l'utilisation d'autres médicaments durant la période postopératoire (antibiotiques, par exemple). Le lactate est oxydé et possède un effet alcalinisant. En outre, cette solution contient 5 % (poids par volume) d'hydrates de carbone sous forme de glucose, couvrant ainsi le besoin minimal en calories.

Le phosphate est l'anion intracellulaire le plus important et est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques. En outre, il contribue à la stabilisation rénale de l'équilibre acido-basique.

La solution contient également 5 % d'hydrates de carbone sous forme de glucose. Une dose de 40 mL/kg de poids corporel par jour couvre les besoins indispensables en hydrates de carbone de 2 g de glucose/kg de poids corporel par jour (traitement hypocalorique par perfusion).

Un statut acido-basique et électrolytique normal est nécessaire pour que l'action du glucose administré soit optimale. L'acidose, en particulier, peut indiquer une perturbation du métabolisme oxydatif du glucose.

Le métabolisme du glucose et le métabolisme des électrolytes sont étroitement liés. Les besoins en potassium, en magnésium et en phosphate peuvent augmenter, si bien qu'il peut être nécessaire de les surveiller et d'apporter une supplémentation en fonction des besoins du patient. Sans supplémentation, la fonction cardiaque et la fonction neurologique, en particulier, risquent d'être perturbées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La solution étant administrée en perfusion intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

Les électrolytes sont distribués dans leurs réservoirs respectifs dans l'organisme.

Le glucose est d'abord distribué dans l'espace intravasculaire avant d'être absorbé dans l'espace intracellulaire.

Biotransformation

Les électrolytes ne sont pas métabolisés au sens strict.

Le lactate peut soit entrer dans une voie catabolique par oxydation complète en CO₂ et en eau, soit dans une voie anabolique (transitoire), la néoglucogenèse, pour obtenir du glucose.

Le glucose est métabolisé de manière ubiquitaire en tant que substrat naturel des cellules de l'organisme. Lors de la glycolyse, le glucose est métabolisé en pyruvate ou en lactate. Le lactate peut être partiellement réintroduit dans le métabolisme du glucose (cycle de Cori). Dans des conditions aérobies, le pyruvate est complètement oxydé en dioxyde de carbone et en eau.

Élimination

Les électrolytes sont principalement excrétés dans l'urine, mais ils peuvent également être excrétés dans la sueur, d'autres sécrétions et les selles.

Les produits finaux de l'oxydation complète du glucose et du lactate sont éliminés par les poumons (dioxyde de carbone), et les reins, la peau, les muqueuses et le tractus intestinal (eau).

Chez les personnes en bonne santé, le glucose n'est pratiquement pas excrété par voie rénale. Dans des conditions métaboliques pathologiques (par exemple diabète, métabolisme postopératoire ou post-traumatique) associées à une hyperglycémie (concentrations de glucose sanguin supérieures à 120 mg/100 mL ou 6,7 mmol/L), le glucose est également excrété par les reins (glycosurie) lorsque la capacité maximale de résorption tubulaire (180 mg/100 mL ou 10 mmol/L) est dépassée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Les cations de calcium et de magnésium peuvent former des complexes avec de nombreuses substances, ce qui peut entraîner un précipité.

En raison du risque de pseudo-agglutination, la solution ne doit pas être administrée pendant, avant ou après l'administration de sang à l'aide du même matériel de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

Flacons en verre et en polyéthylène	3 ans
Poches en plastique	2 ans

Après première ouverture du récipient

Non applicable. Voir rubrique 6.6.

Après mélange d'additifs

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après ajout d'additifs, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon Ecoflac Plus (polyéthylène de basse densité – LDPE) de 500 et 1 000 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Les récipients sont exclusivement destinés à un usage unique. Éliminer le récipient et tout produit non utilisé après usage.

Utiliser la solution uniquement si elle est limpide, incolore ou presque incolore, et si le récipient et sa fermeture ne sont pas abîmés.

Ne pas connecter de récipient partiellement utilisé.

Avant d'ajouter un additif, contrôler la compatibilité avec Sterofundin B. Voir également rubrique 6.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale
34209 Melsungen, Allemagne

Téléphone : +49-5661-71-0
Fax : +49-5661-71-4567

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ecoflac plus 500 mL : BE 130015
Ecoflac plus 1 000 mL : BE 129963

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 4 décembre 1984
- B. Date de dernier renouvellement : 9 octobre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2025