

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Casodex 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza (vidjeti dio 4.4.). Svaka tableta sadrži 183 mg laktoze..

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete koje sadrže 150 mg bikalutamida. Tablete imaju promjer 10 mm. Na jednoj strani je urezan logo, a na drugoj strani oznaka jačine tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Casodex 150 mg namijenjen je odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti, kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1.).

Casodex 150 mg namijenjen je i odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate, bez metastaza, za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući i starije

Jedna tableta od 150 mg uzima se kroz usta jednom dnevno.

Casodex 150 mg treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Moguće je povećano nakupljanje lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Casodex 150 mg se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka Casodex 150 mg je kontraindicirana u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Casodex s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju na to da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre što može voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjerenom do teško oštećenom funkcijom jetre Casodex 150 mg mora primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti povremeno testiranje jetrene funkcije zbog mogućih jetrenih promjena. Većina promjena očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije lijekom Casodex.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu lijeka Casodex 150 mg, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su jetrene promjene teške, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

Prekid liječenja lijekom Casodex mora se razmotriti u bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Deprivacijska androgena terapija može produljiti QT interval

U bolesnika koji imaju u anamnezi rizične faktore za produljenje QT intervala i u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.), liječnici trebaju procijeniti odnos između koristi i rizika uključujući potencijal za Torsade de pointes prije početka liječenja lijekom Casodex.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su primali Casodex, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom, te 130 dana nakon prekida terapije lijekom Casodex.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su konkomitantno primali terapiju lijekom Casodex, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalised ration*, INR). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR-a, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Casodex sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Casodex sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da je R-bikalutamid inhibitor CYP 3A4, uz manji inhibitorni učinak na CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s lijekom Casodex, istodobna primjena lijeka Casodex i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja lijekom Casodex.

Oprez je potreban i kad se Casodex propisuje s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

In vitro ispitivanja su pokazala da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa pri istovremenoj primjeni s lijekom Casodex. Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje deprivacijskom androgenskom terapijom može produljiti QT interval, istodobna primjena lijeka Casodex s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati Torsade de pointes kao što su lijekovi klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i sličnima treba biti pažljivo ocijenjena (vidjeti 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Casodex je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Casodex je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3). U muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti odnosno neplodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Casodex ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	smanjeni libido depresija
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica somnia
Srčani poremećaji	nepoznato	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	često	naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	intersticijska bolest pluća ^e (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji probavnog sustava	često	bol u abdomenu konstipacija dispepsija flatulencija mučnina
Poremećaji jetre i žuči	često	hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ^a
	rijetko	zatajenje jetre ^d (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip
	često	alopecija hirzutizam/ponovni rast kose suha koža ^c pruritis
	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo često	ginekomastija i osjetljivost grudi ^b
	često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija
	često	bol u prsištu edemi
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine

^a Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

^b Većina bolesnika koji primaju Casodex 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U ispitivanjima su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

^c Zbog konvencija kodiranja korištenih u ispitivanjima iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za Casodex 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

^d Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali Casodex u otvorenim krakovima ispitivanja EPC programa za dozu od 150 mg (engl. *Early Prostate Cancer Programme*, EPC).

^e Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (engl. *Early Prostate Cancer Programme*, EPC).

Produženje PT/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i lijeka Casodex (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bicalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, anti-androgeni, ATK oznaka: L02BB03

Mehanizam djelovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se za androgene receptore normalnog ili divljeg tipa i pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid uzimanja lijeka Casodex može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja“.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Casodex 150 mg ispitivan je u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) rakom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi tri placebom kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u 8113 bolesnika. Casodex je davan kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali Casodex i 38,17% bolesnika koji su primali placebo objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 9,7 godina. Smrtnost je iznosila 31,4% (HR= 1.01; 95% CI 0,94 do 1,09). Neki trendovi očitovali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meir-ovoj procjeni.

Tablica 1. Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n = 657)	Casodex 150 mg Placebo	19,7% 39,8%	36,3% 59,7%	52,1% 70,7%	73,2% 79,1%
Radioterapija (n = 305)	Casodex 150 mg Placebo	13,9% 30,7%	33,0% 49,4%	42,1% 58,6%	62,7% 72,2%
Radikalna prostatektomija (n = 1719)	Casodex 150 mg Placebo	7,5% 11,7%	14,4% 19,4%	19,8% 23,2%	29,9% 30,9%

Tablica 2. Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n = 657)	Casodex 150 mg Placebo	14,2% 17,0%	29,4% 36,4%	42,2% 53,7%	65,0% 67,5%
Radioterapija (n = 305)	Casodex 150 mg Placebo	8,2% 12,6%	20,9% 23,1%	30,0% 38,1%	48,5% 53,3%
Radikalna prostatektomija (n = 1719)	Casodex 150 mg Placebo	4,6% 4,2%	10,0% 8,7%	14,6% 12,6%	22,4% 20,2%

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su liječeni samo lijekom Casodex, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali Casodex kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR = 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (HR = 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR = 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu lijeka Casodex nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu, dokazana je djelotvornost lijeka Casodex 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bez metastaza, kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda, u kombiniranoj analizi dvaju ispitivanja s 480 bolesnika s rakom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu smrtnosti od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala Casodex i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika = 1,05, [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, Casodex 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (omjer rizika = 1,30 [CI 1,04 do 1,65]), s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi R-enantiomer.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Bikalutamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (racemat 96%, (R)-enantiomer >99%) i ekstenzivno metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi metaboliti eliminiraju se putem bubrega i žuči u približno jednakim udjelima.

Eliminacija

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, u odnosu na (R)-enantiomer kojemu je poluvrijeme eliminacije iz plazme oko jedan tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni lijeka Casodex 150 mg što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene lijeka Casodex 150 mg primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 22 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječe dob, narušena funkcija bubrega ili blago do umjereno narušena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (R)-enantiomer sporije eliminira iz plazme.

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna je koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali Casodex 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskom partneru tijekom seksualnoga odnosa je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim učincima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih kanalića očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
magnezijev stearat
povidon
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
makrogol 300
titanijev dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister pakiranje sadrži 28 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-423625979

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datun prvog odobrenja: 22. listopada 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. prosinca 2025.