

7. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Heparin "Panpharma", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30980

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Heparin "Panpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med 5 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 25.000 IE heparinnatrium (fra tarmslimhinden hos svin). 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 5.000 IE heparinnatrium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Benzylalkohol og natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli.
* Til ekstrakorporal cirkulation og hæmodialyse.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Administration

Ved kontinuerlig intravenøs infusion i 5 % glucose eller 0,9 % natriumchlorid eller ved intermitterende intravenøs injektion eller ved subkutan injektion.

Da virkningen af heparin er kortvarig, foretrækkes administration med intravenøs infusion eller subkutan injektion frem for intermitterende intravenøse injektioner.

Dosering

**Behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli:**

*Voksne:*

Initialdosis: 5.000 IE intravenøst (10.000 IE kan være påkrævet ved svær lungeemboli

Vedligeholdelsesdosis: 1.000-2.000 IE/time som intravenøs infusion (24.000 til 48.000 IE/døgn) eller 5.000-10.000 IE hver 4. time som intravenøs injektion (30.000 til 60.000 IE/døgn) eller 10.000-20.000 IE hver 12. time subkutant

*Ældre:*

Dosisnedsættelse kan være tilrådeligt.

*Pædiatrisk population:*

Initialdosis: 50 IE/kg intravenøst - uden at overskride voksendosis.

Vedligeholdelsesdosis: 15-25 IE/kg/time ved intravenøs infusion eller 250 IE/kg hver 12. time subkutant eller 100 IE/kg hver 4. time som intravenøs injektion - uden at overskride voksendosis.

Dette produkt indeholder benzylalkohol og bør ikke gives til børn (op til 3 år) i mere end en uge eller til nyfødte (op til 4 uger gamle) medmindre det er nødvendigt, se pkt. 4.4.

*Nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og trombocytopeni, der ikke induceres af heparin:*

En lavere dosis kan være påkrævet.

**Til ekstrakorporal cirkulation**

*Voksne:*

Hjertelungemaskine:

Initialdosis 300 IE/kg intravenøst, derefter justeret for at opretholde den aktiverede koagulationstid (ACT) i intervallet 400-500 sekunder.

*Nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og trombocytopeni, der ikke induceres af heparin:*

En lavere dosis kan være påkrævet.

*Ældre:*

En lavere dosis kan være påkrævet.

*Pædiatrisk population:*

Initialt bør der anvendes standardbehandlingsdosering. Efterfølgende doseringer og/eller doseringsintervaller bør justeres individuelt i overensstemmelse med ændringer i koagulationstid for trombin, koagulationstid for fuldblod og/eller aktiveret partiel plastintid for trombin.

Dette produkt indeholder benzylalkohol og bør ikke gives til børn (op til 3 år) i mere end en uge eller til nyfødte (op til 4 uger gamle) medmindre det er nødvendigt, se pkt. 4.4.

**Hæmodialyse og hæmofiltrering:**

*Voksne:*

Initialdosis: 1.000-5.000 IE

Vedligeholdelsesdosis: 1.000-2.000 IE/time, justeret til opretholdelse af koagulationstid > 40 minutter.

*Nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og trombocytopeni, der ikke induceres af heparin:*

Dosisnedsættelse kan være tilrådeligt.

*Ældre:*

En lavere dosis kan være påkrævet.

*Pædiatrisk population:*

Initialt bør der anvendes standardbehandlingsdosering. Efterfølgende doseringer og/eller doseringsintervaller bør justeres individuelt i overensstemmelse med ændringer i koagulationstid for trombin, koagulationstid for fuldblod og/eller aktiveret partiel plastintid for trombin.

Dette produkt indeholder benzylalkohol og bør ikke gives til børn (op til 3 år) i mere end en uge eller til nyfødte (op til 4 uger gamle) medmindre det er nødvendigt, se pkt. 4.4.

*Heparinresistens*

For patienter med ændret modtagelighed for heparin eller heparinresistens kan det være påkrævet med disproportionelt højere doser heparin for at opnå den ønskede effekt. Se også pkt. 4.4 ’Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen’.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Nuværende eller tidligere heparin-induceret trombocytopeni (type II).

Heparins relative risici og fordele bør vurderes omhyggeligt hos patienter med blødningstendens eller patienter med et aktuelt eller potentielt blødningssted f.eks. mellemgulvsbrok (hiatus hernie), mavesår (ulcus pepticum), svulst (neoplasma), bakteriel endokarditis, retinopati, blødende hæmorider, mistanke om intrakraniel blødning, cerebral trombose eller truende abort. Epiduralanæstesi er kontraindiceret til gravide kvinder under fødsel, hvis de er i behandling med heparin.

Regionalanæstesi ved elektive kirurgiske indgreb er kontraindiceret, da brugen af heparin i meget sjældne tilfælde kan være associeret med epidural eller spinal hæmatom, som kan resultere i langvarig eller permanent paralyse.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Overfølsomhed**

Heparin "Panpharma" bør anvendes med forsigtighed til patienter med overfølsomhed over for heparin med lav molekylevægt.

**Blødning**

Lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen eller koagulationssystemet bør generelt undgås i kombination med heparin (se pkt. 4.5).

Heparin "Panpharma" bør ikke administreres som intramuskulær injektion på grund af risiko for hæmatom.

Samtidige intramuskulære injektioner, lumbalpunktur eller lignende bør undgås på grund af en øget risiko for blødning.

Der skal udvises forsigtighed, når heparin administreres til patienter med øget risiko for blødningskomplikationer.

**Hyperkaliæmi**

Heparinprodukter kan undertrykke adrenal sekretion af aldosteron, hvilket kan føre til hyperkaliæmi. Dette gælder specielt for patienter, der lider af diabetes mellitus, kronisk nyresvigt, tidligere metabolisk acidose, forhøjet plasmakalium eller patienter, der anvender kaliumbesparende lægemidler. Risikoen for hyperkaliæmi ser ud til at øges med behandlingsvarighed, men er oftest reversibel. Risikopatienter bør få målt deres plasmakalium, før heparinbehandling initieres og bør derefter overvåges regelmæssigt, specielt hvis behandlingen varer mere end 7 dage.

**Neuraxial anæstesi**

Hos patienter, der undergår epidural- eller spinalanæstesi eller spinalpunktur, kan profylaktisk brug af heparin i meget sjældne tilfælde være associeret med epidural eller spinal hæmatom, som kan resultere i langvarig eller permanent paralyse. Risikoen forøges ved brug af epidural- eller spinalkateter til anæstesi, ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen som for eksempel non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), trombocytfunktionshæmmere eller antikoagulatia og ved traumatisk eller gentagen punktur. Produktkarakteristika og patientprofil bør vurderes i forbindelse med bestemmelse af intervallet mellem den sidste administration af heparin ved profylaktiske doser og anbringelse eller fjernelse af epidural- eller spinalkateter. Efterfølgende dosis bør først indgives efter der er gået mindst fire timer. Genbehandling bør udsættes indtil det operative indgreb er gennemført

Hvis en læge beslutter at administrere antikoagulantia i forbindelse med epidural- eller spinalanæstesi, skal der udvises ekstrem årvågenhed og hyppig overvågning for at påvise eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svækkelse, såsom rygsmerter, sensoriske og motoriske deficit samt dysfunktion af tarm eller blære. Patienter bør instrueres i at straks at informere en sygeplejerske eller en læge, hvis de mærker nogen af disse.

**Heparin-induceret trombocytopeni**

På grund af risikoen for immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II), bør trombocyttal måles før starten på behandlingen og regelmæssigt derefter. Heparin skal seponeres hos patienter, der udvikler immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.3 og 4.8). Trombocyttal vil sædvanligvis normaliseres inden for 2 til 4 uger efter nedtrapning.

Heparininduceret trombocytopeni eller heparininduceret trombocytopeni med trombose kan opstå flere uger efter heparinbehandlingens seponering. Patienter, der udvikler trombocytopeni eller trombose efter heparinseponering bør evalueres for heparininduceret trombocytopeni og heparininduceret trombocytopeni med trombose.

Heparin med lav molekylevægt bør ikke anvendes som et alternativ til heparin i tilfælde af heparininduceret trombocytopeni (type II).

**Benzylalkohol**

Heparin "Panpharma" 5.000 IE/ml indeholder 50 mg benzylalkohol i hvert hætteglas med 5 ml, svarende til 10 mg/ml opløsning. Benzylalkohol kan forårsage toksiske reaktioner og anafylaktoide reaktioner.

Der skal udvises forsigtighed, når heparin administreres til patienter med nyre- eller leverinsufficiens, da store mængder benzylalkohol kan ophobes i patientens krop og kan medføre metabolsk acidose.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, herunder åndedrætsbesvær (kaldet "gasping syndrome") hos små børn og død hos nyfødte.

Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt. Heparin "Panpharma" bør ikke gives til nyfødte babyer (op til 4 uger gamle).

Heparin "Panpharma" må ikke gives i mere end en uge til små børn (under 3 år) på grund af risiko som følge af akkumulering.

Det bør undersøges, om Heparin "Panpharma" skal administreres til gravide og ammende kvinder. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i patientens krop og kan medføre metabolsk acidose.

**Natrium**

Dette lægemiddel indeholder 23,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,18 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Heparin kan forlænge 1-trins protrombintiden. Når Heparin "Panpharma" indgives med dicumarol eller warfarinnatrium, skal der som følge heraf gå mindst 5 timer efter den sidste intravenøse dosis heparin, inden blodprøven tages, hvis der skal opnås en gyldig protrombintid.

Den antikoagulerende virkning af heparin kan forstærkes ved samtidig administration af andre lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen eller koagulationssystemet, såsom trombocytaggregationshæmmere, trombolytika, salicylsylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI-præparater), vitamin K-antagonister, dextraner, aktiveret protein C. Hvis sådanne kombinationer ikke kan undgås, er omhyggelig klinisk og biologisk overvågning påkrævet.

Nitrater: Der er indberettet reduceret aktivitet af heparin ved samtidig intravenøs infusion med trinitroglycerol.

Kombineret brug med ACE-hæmmere eller angiotensin II-antagonister kan øge risikoen for hyperkaliæmi.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Heparin er kontraindiceret hos kvinder med abortus imminens (se pkt. 4.3).

Data fra gravide indikerer ikke risiko for misdannelse pga. toksicitet eller føtal/neonatal toksicitet fra heparin.

Heparin passerer ikke placenta og kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt. Heparin "Panpharma" indeholder benzylalkohol (se pkt. 4.4). Dette konserveringsmiddel kan passere placenta.

Epidural anæstesi

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for blødning, især under fødsel og epidural anæstesi (se pkt. 4.3 og 4.4). På grund af risikoen for spinal hæmatom er behandling med doser af heparin kontraindiceret hos patienter, der får neuraxial anæstesi (se pkt. 4.3). Derfor bør epidural anæstesi til gravide kvinder altid udskydes i mindst 4-6 timer efter intravenøs administration af den sidste behandlingsdosis af heparin, og 8-12 timer efter subkutan administration af den sidste behandlingsdosis heparin. Profylaktiske doser kan anvendes, så længe der er en udskydelse på 4-6 timer mellem den sidste dosis heparin og indsættelsen af kanylen eller kateteret (se pkt. 4.4).

Amning

Heparin udskilles ikke i modermælk og kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende heparins indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Heparin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Blødning:

Den primære komplikation, som følge af heparinbehandling, er blødning. En alt for langvarig koagulationstid eller mindre blødning under behandling kan sædvanligvis kontrolleres ved at seponere lægemidlet. Det er vigtigt at forstå, at gastrointestinal blødning eller urinvejsblødning under antikoagulationsbehandling kan indikere tilstedeværelse af en underliggende okkult læsion. Der kan forekomme blødning på et hvilket som helst sted, men visse specifikke blødningskomplikationer kan være vanskelige at konstatere.

Der er forekommet binyreblødning med deraf følgende akut binyreinsufficiens under antikoagulationsbehandling. En sådan behandling bør derfor seponeres hos patienter, som udvikler tegn og symptomer på akut binyreblødning og binyreinsufficiens. Initiering af korrigerende behandling bør ikke afhænge af laboratoriets bekræftelse af diagnosen, da enhver forsinkelse i en akut situation kan medføre patientens død.

Immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II):

Immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II) er en usædvanlig, men velkendt bivirkning i forbindelse med heparinbehandling. Immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II) manifesterer sig inden for 5 til 14 dage efter indgivelse af den første dosis. Endvidere er der blevet beskrevet en variant af en tidligere manifestation hos patienter, der før er eksponeret for heparin. Immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II) kan være forbundet med arteriel og venøs trombose. Heparinbehandling skal seponeres i alle tilfælde af immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (type II) (se pkt. 4.4).

Andre almindelige bivirkninger er moderat og forbigående forhøjede transaminase­niveauer (ASAT, ALAT) og gamma-GT.

Nedenstående bivirkninger er set og indberettet under behandling med Heparin "Panpharma" med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger

| **Systemorgan-klasser** | **Hyppighed** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 to <1/1000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Blod- og lymfesystem |  | Trombocytopeni |  |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed |  |  |
| Det endokrine system |  |  | Hypo-aldosteronisme | Binyreinsufficiens |
| Metabolisme og ernæring | Rebound hyperlipidæmi | Hyperkaliæmi, hypokaliæmi |  |  |
| Vaskulære sygdomme | Blødning, kontusion |  |  | Epistaxis |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci, hudnekrose |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Osteoporose |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Hæmaturi |
| Det reproduktive system og mammae |  | Priapisme |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Reaktion på injektionsstedet |  |  |
| Undersøgelser | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase |  |  |  |

Erythematøse knuder, eller infiltrerede og undertiden eksemlignende belægning, på stedet for subkutane injektioner er almindelige. De forekommer 3-21 dage efter start af heparinbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Blødning er det vigtigste tegn på overdosering med heparin.

Da heparin elimineres hurtigt, er en afbrydelse af behandlingen tilstrækkelig i tilfælde af mindre blødninger. I tilfælde af alvorlige blødninger kan heparin neutraliseres med protaminsulfat, der langsomt injiceres intravenøst. 1 mg protaminsulfat neutraliserer ca. 100 IE heparin. Dog kan den nødvendige dosis protaminsulfat variere i forhold til tidspunktet for heparinadministration og den administrerede dosis.

Det er vigtigt at undgå overdosering af protaminsulfat, da protamin selv har anti­koagulerende egenskaber. En enkeltdosis protaminsulfat bør aldrig overstige 50 mg. Intravenøs injektion af protamin kan forårsage et pludseligt blodtryksfald, bradykardi, dyspnø og transitorisk opblussen, men disse kan undgås eller formindskes ved langsom og forsigtig administration.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: B 01 AB 01. Antitrombosemidler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Heparin forhindrer koagulering af blod *in vivo* og *in vitro*. Det forstærker inhiberingen af adskillige aktiverede koagulationsfaktorer, herunder thrombin og faktor X.

Heparin er en mucopolysaccharid-polysulfonsyreester og består af glucosamin-N-svovlsyre og svovlsyreestere af glucuronsyre, der er glykosidisk bundet til hinanden.

På grund af sin stærke negative ladning danner heparin kompleksiteter med visse proteiner og ændrer dermed deres biologiske egenskaber. Heparin fungerer som en katalysator til acceleration af hastigheden, hvormed antitrombin III (heparin-kofaktor) neutraliserer trombin og aktiveret koagulationsfaktor X (Xa). Antitrombin III neutraliserer generelt koagulationsfaktorerne ved langsom og irreversibel støkiometrisk kompleksdannelse med dem. Ved tilstedeværelse af heparin neutraliserer det imidlertid disse faktorer næsten øjeblikkeligt.

Heparin øger antitrombinaktiviteten ca. 700 gange på grund af dets komplekse formation med heparin.

Aktiveret antitrombin hæmmer serinproteaser, hvilket også omfatter koagulationsfaktorer XIIa, XIa, Xa, VIIa og IIa. FVIIa er relativt svag, og FIIa (trombin) inhiberes særligt stærkt af heparin-AT-kompleks. Selv lave heparindoser accelererer inhiberingen af AT mod FIIa (trombin) og FXa. Dette forklarer den profylaktiske virkning af lavdosis heparin til forebyggelse af tromboemboliske sygdomme. Den antikoagulerende virkning afhænger hovedsageligt af mængden af tilgængelig AT og fibrinogenkoncentrationen. Visse blodpladeingredienser (blodpladefaktor 4) neutraliserer også heparin. Høje doser heparin inaktiverer også overskydende trombin og forhindrer således dannelsen af fibrin fra fibrinogen. Heparin påvirker også trombocytfunktionen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Heparin absorberes ikke fra mave-tarm-kanalen på grund af dets molekylære størrelse og negative overfladeladning. Heparin "Panpharma" administreres ved subkutan eller intravenøs injektion. Effekten af heparin starter umiddelbart efter intravenøs administration. Efter subkutan injektion starter effekten inden for 20 til 30 minutter.

Fordeling

Heparin binder sig i vid udstrækning til plasmaproteiner (LDL, globuliner (især AT) og fibrinogen). Fordelingsvolumen hos voksne angives som ca. 0,07 l/kg.

Biotransformation

Biotilgængeligheden er 100 %.

Elimination

Efter parenteral administration elimineres heparin fra blodet ved absorption i det retikulo-endoteliale system, ved spaltning i leveren (heparinaser) og ved udskillelse via urinen overvejende som depolymeriseret, inaktiveret heparin. Heparin udskilles ved både glomerulær filtrering og tubulær sekretion.

Den interindividuelle halveringstid er meget variabel. Den gennemsnitlige halveringstid er angivet som 90 til 120 minutter og afhænger af dosis, administrationsvej, funktion af lever og nyrer samt comorbiditet. Plasmahalveringstiden (t ½) er kort, men øges med dosis (½-3 timer).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen prækliniske data af relevans for den ordinerende læge, som ikke allerede er i produktresuméets øvrige afsnit.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzylalkohol

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført i pkt. 4.2 og 6.3.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år

Holdbarhed efter første åbning:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 28 dage ved 20-35 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan lægemidlet efter åbning opbevares i 28 dage ved opbevaring under 25 °C. Andre brugsopbevaringstider og -forhold er brugerens ansvar.

Holdbarhed efter fortynding:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding i glucose 5 % og i 0,9 % natriumchloridopløsning i 48 timer ved 18-22 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet bruges straks. Hvis det ikke anvendes straks, så er brugsopbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding og første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Pakning med 5, 10 eller 25 hætteglas med 5 ml injektionsvæske, opløsning.

Hætteglas af type I eller type II glas med en kapacitet på 5 ml, forseglet med en chlorobutyl gummiprop med ”flip-off” aluminiumshætte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Panpharma

Z.I. du Clairay

35133 Luitré

Frankrig

**Repræsentant**

Panpharma Nordic AS

Anolitveien 4

N-1400 SKI

Norge

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

60387

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. juli 2022