

30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nicorandil ”Nordic Prime”, tabletter (Nordic Prime)**

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

27992

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nicorandil ”Nordic Prime”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 10 mg eller 20 mg nicorandil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Nordic Prime)

10 mg

Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nicorandil ”Nordic Prime” er indiceret til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris hos voksne, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med, har en kontraindikation mod eller ikke tåler førstevalgsbehandling af angina pectoris (såsom betablokkere og/eller calciumantagonister).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Det sædvanlige terapeutiske område er 10 mg til 20 mg to gange daglig. Den sædvanlige startdosis er 10 mg to gange daglig, fortrinsvis morgen og aften. Det anbefales, at dosis om nødvendigt titreres op til 40 mg to gange daglig afhængigt af patientens behov, respons og tolerance. En lavere startdosis på 5 mg to gange daglig kan anvendes hos patienter, der har særlig tendens til hovedpine.

*Ældre*

Der er ingen særlige dosisanbefalinger til ældre patienter, men som for alle andre lægemidler anbefales det at anvende den laveste effektive dosis.

*Patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion*

Der er ingen særlige dosisanbefalinger for patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Nicorandil ”Nordic Prime” anbefales ikke til pædiatriske patienter, da sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt i denne patientgruppe.

Administration

Nicorandil ”Nordic Prime” administreres oralt.

Tabletterne skal synkes hele morgen og aften med lidt væske. Tabletterne kan tages med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med shock (herunder kardiogent shock), svær hypotension, venstre ventrikel dysfunktion med lavt fyldningstryk eller kardiel dekompensation.
* Brug af fosfodiesterase-5-hæmmere, da det kan medføre alvorligt blodtryksfald (se pkt. 4.5).
* Brug af opløselige guanylatcyklasestimulatorer (som f.eks. riociguat), da det kan medføre alvorligt blodtryksfald (se pkt. 4.5).
* Hypovolæmi.
* Akut lungeødem.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ulcerationer

Gastrointestinale ulcerationer og ulcerationer i hud og slimhinder er blevet rapporteret med nicorandil (se pkt. 4.8).

*Gastrointestinale ulcerationer*

Nicorandil-induceret ulceration kan forekomme forskellige steder hos samme patient. De er modstandsdygtige over for behandling, og de fleste responderer kun på seponering af nicorandil. Hvis der opstår ulceration(er), skal nicorandil seponeres permanent (se pkt. 4.8). Læger og sundhedspersonale skal være opmærksomme på vigtigheden af tidlig diagnosticering af nicorandil- inducerede ulcerationer og af hurtig seponering af nicorandil i tilfælde af sådanne ulcerationer. Baseret på tilgængelige oplysninger kan tiden fra behandlingsstart med nicorandil til udvikling af ulceration variere fra kort tid efter til adskillige år efter initiering af nicorandil.

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning sekundært til gastrointestinal ulceration i forbindelse med behandling med nicorandil. Patienter, der samtidig tager acetylsalicylsyre eller NSAID (non- steroide antiinflammatoriske midler) har en øget risiko for alvorlige komplikationer som f.eks. gastrointestinal blødning. Der rådes derfor til forsigtighed, hvis samtidig behandling med acetylsalicylsyre eller NSAID og nicorandil overvejes (se pkt. 4.5).

Fremskredne ulcerationer kan udvikle sig til perforation, fistler eller abscesdannelse.

Patienter med divertikelsygdom kan have større risiko for fisteldannelse eller tarmperforering under nicorandilbehandling.

Der er rapporteret om gastrointestinale perforationer i forbindelse med samtidig behandling med nicorandil og kortikosteroider. Der rådes derfor til forsigtighed, hvis samtidig behandling med kortikosteroider overvejes.

*Ulcerationer i øjet*

Conjunctivitis, ulcus conjunctivae og ulcus corneae er blevet rapporteret meget sjældent med nicorandil. Patienter skal informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for ulcus corneae. Hvis der opstår ulceration(er), skal nicorandil seponeres (se pkt. 4.8).

Blodtryksfald

Nicorandil skal anvendes med forsigtighed sammen med andre lægemidler med blodtrykssænkende effekt (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjerteinsufficiens

På grund af manglende data skal der udvises forsigtighed ved brug af nicorandil til patienter med NYHA-klasse III eller IV hjertesvigt.

Hyperkaliæmi

Alvorlig hyperkaliæmi er blevet rapporteret meget sjældent med nicorandil. Der skal udvises forsigtighed, når nicorandil anvendes sammen med andre lægemidler, der kan forhøje kaliumniveauet, især hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.8).

Tørremiddel

Tabletterne er følsomme over for fugt. Patienterne skal derfor informeres om at opbevare tabletterne i blisterpakningen indtil anvendelse. Ud over nicorandil-tabletterne indeholder hver blisterpakning aktive silicagel-tabletter som tørrekapsel i separat blister-segment, som er mærket tilsvarende. Patienterne skal informeres om ikke at indtage disse tabletter. Selvom utilsigtet indtagelse af en tørrekapsel normalt er harmløs, kan det ændre den planmæssige indtagelse af de aktive tabletter.

Pædiatrisk population

Nicorandil Double-E Pharma anbefales ikke til pædiatriske patienter, da sikkerhed og virkning ikke er blevet undersøgt i denne patientgruppe.

G6PD-mangel

Nicorandil ”Nordic Prime” skal anvendes med forsigtighed til patienter med glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel. Nicorandil virker til dels via dets organiske nitratdel. Metaboliseringen af organiske nitrater kan resultere i dannelse af nitritter, som kan udløse methæmoglobinæmi hos patienter med glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel.

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

Samtidig anvendelse af nicorandil og fosfodiesterase-5-hæmmere som f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil er kontraindiceret, da det kan medføre alvorligt blodtryksfald (synergistisk effekt). Samtidig anvendelse af opløselige guanylatcyklasestimulatorer (som f.eks. riociguat) er kontraindiceret, da det kan medføre alvorligt blodtryksfald.

Terapeutiske doser af nicorandil kan sænke blodtrykket.

Hvis nicorandil anvendes samtidigt med antihypertensiva eller andre lægemidler med blodtrykssænkende effekt (f.eks. vasodilatorer, tricykliske antidepressiva, alkohol) kan den

blodtrykssænkende effekt blive forstærket.

Dapoxetin skal ordineres med forsigtighed til patienter, der tager nicorandil, på grund af mulig nedsat ortostatisk tolerance.

Der er rapporteret om gastrointestinale perforationer i forbindelse med samtidig behandling med nicorandil og kortikosteroider. Der skal udvises forsigtighed, hvis samtidig behandling overvejes.

Hos patienter, der samtidigt tager NSAID, herunder acetylsalicylsyre både til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom og i antiinflammatoriske doser, er der en øget risiko for alvorlige komplikationer som f.eks. gastrointestinal ulceration, perforation og blødning (se pkt. 4.4).

Der skal udvises forsigtighed, hvis nicorandil anvendes sammen med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nicorandils metabolisme påvirkes ikke i signifikant grad af cimetidin (en CYP-hæmmer) eller rifampicin (en CYP3A4-induktor). Nicorandil påvirker ikke acenocoumarols farmakodynamik.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af nicorandil til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Nicorandil ”Nordic Prime” undgås under graviditet.

Amning

Dyrestudier har vist, at nicorandil udskilles i små mængder i mælk. Det er ukendt, hvorvidt nicorandil udskilles i human mælk; derfor frarådes brug af Nicorandil ”Nordic Prime” under amning.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende fertilitet til at kunne vurdere risikoen hos mennesker (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Nicorandil ”Nordic Prime” påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Som ved behandling med andre vasodilatorer kan såvel den blodtrykssænkende effekt som svimmelhed og svaghedsfølelse, forårsaget af nicorandil, nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Denne effekt kan øges i forbindelse med alkohol eller andre lægemidler med blodtrykssænkende effekt (f.eks. vasodilatorer, tricykliske antidepressiva) (se pkt. 4.5). Derfor skal patienten rådes til ikke at køre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer opstår.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, som er rapporteret ved kliniske studier, er hovedpine, som forekom hos flere end 30 % af patienterne, især i de første dage af behandlingen, og som var skyld i størstedelen af studiefrafaldene. Gradvis dosistitrering kan reducere hyppigheden af hovedpine (se pkt. 4.2).

Desuden blev alvorlige bivirkninger, herunder ulcerationer og komplikationer i forbindelse hermed (se pkt. 4.4) rapporteret i post-marketingovervågning af nicorandil.

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret med nicorandil er opstillet i nedenstående tabel efter systemorganklasse (i henhold til MedDRA) og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100, <1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1.000, <1/100), Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkel frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  |  | Hyperkaliæ­mi (se pkt. 4.4 og 4.5) |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed |  |  |  |  |
| **Øjne** |  |  |  |  | Ulcus corneae, ulcus conjunctivae, conjunctivitis (se pkt.4.4) | Diplopi |
| **Hjerte** |  | Øget hjertefrek­vens |  |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Kutan vasodilation med rødme | Blodtryksfald (se pkt.4.4) |  |  |  |
| **Mave-tarm- kanalen** |  | Opkastning, kvalme |  | Gastrointes­tinale ulcerationer (stomatitis, aftose, sår i munden, sår på tungen, sår på tynd­tarmen, sår på tyktarmen, analt ulcus) (se nedenfor og pkt. 4.4) |  | Gastrointes­tinal blødning (se pkt. 4.4) |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Leversygdom me som hepatitis, kolestase eller gulsot |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Udslæt, pruritus | Angioødem, Hud- og slimhinde- ulcerationer (hovedsage­ligt perianale, genitale og parastomale ulcerationer) (se pkt.4.4) |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Myalgi |  |  |
| **Almene symp­tomer og reak­tioner på admini­strations­stedet** |  | Svaghedsfø­lelse |  |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Gastrointestinale ulcerationer*

Der er rapporteret komplikationer til gastrointestinal ulceration som f.eks. perforation, fistler eller abscesdannelse, som til tider har medført gastrointestinal blødning og vægttab (se pkt. 4.4).

Yderligere oplysninger

Derudover er følgende bivirkninger blevet rapporteret med forskellig hyppighed i IONA- *(Impact of Nicorandil in Angina)* studiet, hvor nicorandil blev anvendt som supplement til standardbehandling hos patienter med stabil angina og med høj risiko for kardiovaskulære hændelser (se pkt. 5.1).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** |
| **Mave-tarm-kanalen** | Rektal blødning | Mundsår | Abdominalsmerter |
| **Hud og subkutane væv** |  | Angioødem |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De mest sandsynlige symptomer ved akut overdosering er perifer vasodilatation med blodtryksfald og reflekstakykardi.

Behandling

Monitorering af hjertefunktion og generelle understøttende foranstaltninger anbefales. Hvis dette ikke hjælper, anbefales det at øge det cirkulerende plasmavolumen ved væskesubstitution . I livstruende situationer skal administration af vasopressorer overvejes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 DX 16. Vasodilatorer anvendt ved hjertesygdomme.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Nicorandil, som er en nicotinamidester, er en vasodilator med dobbelt virkningsmekanisme, som resulterer i afslapning af den vaskulære glatte muskulatur i både det venøse og det arterielle karsystem.

Det virker ved at åbne kaliumkanaler. Denne aktivering af kaliumkanaler inducerer vaskulær hyperpolarisering af cellemembranen med arteriel muskelafslappende effekt, hvilket medfører arteriel vasodilation og reduktion af *afterload*. Derudover medfører aktivering af kaliumkanaler kardiobeskyttende virkning, der minder om iskæmisk prækonditionering.

På grund af dets nitratdel har nicorandil også en afslappende virkning på den vaskulære glatte muskulatur, især i venesystemet, via en stigning i intracellulært cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP). Dette resulterer i dilation af kapaticanskarrene og nedsat *preload*.

Farmakodynamisk virkning

Nicorandil er vist at udøve en direkte effekt på koronarterierne, både på normale og stenotiske Segmenter, uden at medføre "steal phenomenon". Desuden bevirker reduktionen i slutdiastolisk tryk og Vægspændning, at den ekstravaskulære del af den vaskulære modstand mindskes. Slutteligt resulterer dette i forbedret oxygenbalance i myokardiet og forbedret blodgennemstrømning i poststenotiske områder i myokardiet.

Nicorandil har derudover vist spasmolytisk aktivitet i både *in vitro* og *in vivo* studier og ophæver koronarspasme forårsaget af methacholin eller noradrenalin. Nicorandil har ingen direkte effekt på den myokardielle kontraktilitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

IONA-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 5.126 patienter over 45 år med kronisk stabil angina, som fik standardbehandling mod angina pectoris, og som havde en høj risiko for kardiovaskulære hændelser, enten defineret ved: 1) tidligere myokardieinfarkt eller 2) koronar *bypass-*operation eller 3) koronararterie-sygdom bekræftet ved angiografi, eller ved en positiv motionstest inden for de foregående to år sammen med ét af følgende: venstre ventrikelhypertrofi på ekg, venstre ventrikeluddrivningsfraktion ≤45 % eller slutdiastolisk dimension på >55 mm, alder ≥65, diabetes, hypertension, perifer vaskulær sygdom eller cerebrovaskulær sygdom. Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de fik et sulfonylurinstof, da man mente, at disse patienter ikke ville have gavn af behandlingen (sulfonylurinstof kan lukke kaliumkanaler og kan derved modvirke nogle af nicorandils virkninger). Studieopfølgning til endepunktsanalyse var mellem 12 og 36 måneder med et gennemsnit på 1,6 år.

Det primære sammensatte endepunkt (død af koronar hjertesygdom (CHD), ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-planlagt hospitalsindlæggelse pga. kardielle brystsmerter) forekom hos 337 (13,1 %) af de patienter, der fik nicorandil 20 mg to gange daglig, sammenlignet med 389 (15,5 %) af de patienter, der fik placebo (*hazard* ratio 0,83; 95 % konfidensinterval (CI) 0,72 til 0,97; p=0,014).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Nicorandils farmakokinetik er lineær ved doser fra 5 mg til 40 mg.

Absorption

Nicorandil absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration og uafhængigt af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 75 %. Der er ingen signifikant *first-pass* effekt i leveren. Maksimal plasmakoncentration (Cmax) opnås efter ca. 30-60 minutter.

Plasmakoncentrationen (og arealet under kurven (AUC)) udviser lineær proportionalitet med dosis. *Steady state* nås hurtigt (inden for 4-5 dage) ved gentagen oral administration (2 gange daglig regime). Ved *steady state* er akkumulationsratio (baseret på AUC) omkring 2 for 20 mg to gange daglig og 1,7 for 10 mg to gange daglig.

Fordeling

Lægemidlets fordeling i kroppen forbliver stabil inden for det terapeutiske område uanset dosis. Nicorandils fordelingsvolumen efter intravenøs (i.v.) administration er 1,04 l/kg kropsvægt.

Nicorandil bindes kun i begrænset omfang til humane plasmaproteiner (den bundne fraktion er estimeret til ca. 25 %).

Biotransformation

Nicorandil metaboliseres hovedsagligt i leveren ved denitrifikation til en række stoffer uden kardiovaskulær aktivitet. I plasma var uomdannet nicorandil ansvarlig for 45,5 % af det radioaktive AUC, og alkoholmetabolitten, N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamid, var ansvarlig for 40,5 %. De øvrige metabolitter var ansvarlige for de resterende 20 % af radioaktivt AUC.

Nicorandil udskilles hovedsageligt i urinen som metabolitter, da det uomdannede lægemiddel udgør mindre end 1 % af den administerede dosis i human urin (0-48 timer).

N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamid er den mest fremtrædende metabolit (ca.8,9 % af den administrerede dosis inden for 48 timer), efterfulgt af nicotinurinsyre (5,7 %), nicotinamid (1,34 %), N-methyl-nicotinamid (0,61 %) og nicotinsyre (0,40 %). Disse metabolitter udgør størstedelen af nironadils omdannelse.

Elimination

Faldet i plasmakoncentrationen sker i to faser:

* + En hurtig eliminationsfase med en halveringstid på ca. 1 time, hvilket omfatter 96 % af plasmakoncentrationen.
  + En langsom eliminationsfase, der indtræder ca. 12 timer efter en dosis på 20 mg to gange daglig.

Efter 4-5 mg administreret intravenøst (5 min. infusion) var total-clearance ca. 40-55 l/t. Nicorandil og dets metabolitter udskilles hovedsageligt i urinen, idet udskillelsen i fæces er meget langsom.

Specielle patientgrupper

Der er ikke vist klinisk relevante ændringer af nicorandils farmakokinetiske profil i risikopopulationer som f.eks. ældre patienter, patienter med leversygdom og patienter med kronisk nyresvigt.

Farmakokinetiske interaktioner

Nicorandils metabolisme synes ikke at ændres i signifikant grad af hverken cimetidin eller rifampicin, som henholdsvis er en hæmmer og en induktor af mikrosomale leveroxidaser med blandet funktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Nedsat fertilitet

Fertilitetsstudier viste ingen påvirkning af parringsevnen hos hverken han- eller hunrotter, men et nedsat antal levende fostre og implantationssteder blev observeret ved høje doser. Histopatologiske testikelændringer (nedsat antal spermceller) blev konstateret i toksicitetsstudier med gentagne doser. Yderligere eksplorative studier vedrørende testikeltoksicitet viste nedsat blodgennemstrømning i testis og nedsat koncentration af testosteron i blodet. Disse resultater tyder på, at testikeltoksicitet forårsaget af nicorandil er relateret til vedvarende nedsat blodgennemstrømning forårsaget af nedsat minut volumen. Efter behandlingsophør blev restitution efter nicorandil-induceret testikeltoksicitet observeret efter 4 uger, hvilket indikerer, at de observerede ændringer er reversible.

Embryotoksicitet og peri- og postnatal toksicitet

Radioaktivitet passerede placentaen hos drægtige rotter efter administration af radioaktivt mærket nicorandil.

Efter eksponering for nicorandil ved maternelle toksiske doser blev der observeret embryotoksicitet hos rotter og kaniner. Der var ikke tegn på teratogenicitet (rotte og kanin) eller abnorm præ- eller postnatal fysisk eller adfærdsmæssig udvikling (rotte).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Croscarmellosenatrium

Stearinsyre

Mannitol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder

Blisterkortet skal anvendes senest 30 dage efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister. I blisterpakningen er hver enkelt tablet placeret sammen med et tørremiddel.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Slug ikke og fjern ikke tørremidlet fra pakningen. Tørremidlet er mærket med rødt i enden

af blisterkortet.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 67611

20 mg: 67618

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juli 2024