

1. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Trientin "Waymade", hårde kapsler**

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

32345

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trientin "Waymade"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hårde kapsel indeholder 300 mg trientindihydrochlorid svarende til 200 mg trientin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Cylindrisk størrelse "1" hård gelatinekapsel (låselængde - 19,30 ± 0,40 mm) med en uigennemsigtig, hvidfarvet hætte påtrykt "NAV" i sort blæk og en uigennemsigtig, hvidfarvet krop, påtrykt "121" i sort blæk. Kapslen er fyldt med hvidt til offwhite pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Trientin "Waymade" er indiceret til behandling af Wilsons sygdom hos voksne, unge og børn i alderen 5 år og derover, som ikke tåler behandling med D-penicillamin.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør kun iværksættes af speciallæger med erfaring i behandling af Wilsons sygdom.

**Dosering**

Startdosis vil sædvanligvis svare til den laveste anbefalede dosis i dosisområdet, og dosis bør efterfølgende tilpasses patientens kliniske respons (se pkt. 4.4).

Voksne

Den anbefalede dosis er 800-1.600 mg (4-8 kapsler) daglig inddelt i 2-4 doser.

De anbefalede doser Trientin "Waymade" kapsler udtrykkes som mg trientin base (dvs. ikke i mg trientindihydrochloridsalt) (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

*Ældre*

Der foreligger ikke tilstrækkeligt med kliniske oplysninger om Trientin "Waymade" kapsler til at afgøre, om der er forskellig respons hos ældre og yngre patienter. I forbindelse med dosisvalg anbefales det generelt at udvise forsigtighed og begynde i den lave ende af det dosisinterval, der anbefales, og tage højde for den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion, og af ledsagesygdom eller anden lægemiddelbehandling.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er begrænsede oplysninger om patienter med nedsat nyrefunktion. Den anbefalede dosis til patienter med nedsat nyrefunktion er derfor den samme som til voksne. Særlige forsigtighedsregler er anført under pkt. 4.4.

*Nedsat leverfunktion*

Der er begrænsede oplysninger om patienter med nedsat leverfunktion. Den anbefalede dosis til patienter med nedsat leverfunktion er derfor den samme som til voksne. Særlige forsigtighedsregler er anført under pkt. 4.4.

*Patienter primært med leversymptomer*

Den anbefalede dosis til patienter primært med leversymptomer er den samme som den anbefalede dosis til voksne. Patienter primært med leversymptomer bør dog monitoreres hver anden til tredje uge efter iværksættelse af behandling med Trientin "Waymade" kapsler.

*Patienter primært med neurologiske symptomer*

Anbefalingerne vedrørende dosering er de samme som for voksne. Optitrering skal dog foregå moderat, velovervejet samt tilpasset i forhold til patientens kliniske respons, såsom forværring af tremor, på grund af risikoen for neurologisk forværring hos patienter i forbindelse med iværksættelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Patienter med neurologiske symptomer bør desuden monitoreres hver eller hver anden uge efter iværksættelse af behandling med Trientin "Waymade" kapsler, indtil måldosis er nået.

*Pædiatrisk population*

Dosis er lavere end til voksne og afhænger af alder og legemsvægt. Dosis bør tilpasses den kliniske respons. 400-1.000 mg (2-5 kapsler) har været anvendt ved behandlingens start (se pkt. 4.4).

*Børn under 5 år*

Trientin "Waymade"s sikkerhed og virkning til børn i alderen 0-5 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Til oral anvendelse.

Kapslerne skal sluges hele med vand.

Det er vigtigt, at Trientin "Waymade" kapsler gives på tom mave mindst en time før et måltid eller mindst to timer efter et måltid, og mindst en time før eller efter ethvert andet lægemiddel, mad eller mælk (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det/de aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når en patient skiftes fra en anden formulering af trientin, tilrådes forsigtighed, da der kan fås forskellige trientinsalte, som kan have et forskelligt trientinindhold (base) og en forskellig biotilgængelighed. Dosisjustering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trientin er et chelatdannende middel, der er fundet at nedsætte indholdet af jern i serum. I nogle tilfælde kan jerntilskud være nødvendigt. Samtidig oralt jern skal administreres på et andet tidspunkt end trientin (se pkt. 4.5).

Det frarådes at kombinere trientin med zink. Der foreligger kun begrænsede data om samtidig anvendelse, og der kan ikke gives specifikke anbefalinger om dosis.

Der er ingen evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientins virkning, men de bør gives på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.5).

Hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med D-Penicillamin, er der rapporteret lupuslignende reaktioner under efterfølgende behandling med trientin. Det er dog ikke muligt at afgøre, om der nogen årsagssammenhæng med trientin.

Overvågning

Patienter, som får Trientin "Waymade" kapsler, skal være under regelmæssigt lægeligt opsyn og overvåges ved hjælp af alle tilgængelige kliniske data med henblik på tilstrækkelig kontrol af kliniske symptomer og kobberkoncentrationer for at optimere behandlingen. Overvågningen skal foregå mindst to gange om året. Hyppigere overvågning tilrådes i behandlingens indledende fase, under sygdomsprogression, eller når dosisjusteringerne foretages og besluttes af den behandlende læge (se pkt. 4.2).

Formålet med vedligeholdelsesbehandlingen er at holde niveauet af frit kobber i plasma (også kaldet ikke-ceruloplasmin plasmakobber) og udskillelsen af kobber i urinen inden for acceptable grænser som anført nedenfor.

Bestemmelse af serumfrit kobber, der beregnes ved hjælp af forskellen mellem kobber i alt og det ceruloplasminbundne kopper (det normale niveau af frit kobber i serum er sædvanligvis 100-150 mikrogram/l), kan være et nyttigt indeks til overvågning af behandlingen.

Kobberudskillelsen i urinen kan måles under behandlingen. Eftersom chelatbehandling øger niveauet af kobber i urinen, kan/vil dette ikke præcist afspejle overskuddet af kobber i kroppen, men det kan være et brugbart mål for behandlingskomplians.

Brugen af passende målintervaller for kobberparametre er beskrevet i de kliniske retningslinjer for Wilsons sygdom.

Som med alle anti-kobberpræparater kan overbehandling medføre en risiko for kobbermangel, der især er skadelig for børn og gravide kvinder (se pkt. 4.6), idet kobber er nødvendigt for en naturlig vækst og psykisk udvikling. Derfor skal manifestationer på overbehandling overvåges.

Patienter, der har nedsat nyre- og/eller leverfunktion og er i behandling med trientin, skal fortsat være under regelmæssigt lægeligt opsyn for at kontrollere symptomer og kobberniveauer tilstrækkeligt.

Desuden anbefales tæt overvågning af nyre- og/eller leverfunktionen hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Neurologiske symptomer kan forværres i begyndelsen af chelatbehandlingen på grund af overskuddet af frit kobber i serum i den initiale respons på behandlingen. Denne effekt kan være mere fremtrædende hos patienter med eksisterende neurologiske symptomer. Det anbefales at overvåge patienterne tæt for sådanne tegn og symptomer samt overveje omhyggelig titrering for at nå den anbefalede terapeutiske dosis og reducere dosis, når det er nødvendigt.

Dosisjusteringer af trientindosis skal overvejes ved tegn på nedsat virkning såsom (vedvarende) stigning i levertal og forværring af tremor. Når trientindosis justeres, skal det ske i små trin.

Trientindosis kan også reduceres, hvis der opstår bivirkninger ved trientin såsom gastrointestinale problemer og hæmatologiske ændringer. Trientindoserne skal reduceres til en mere tolererbar dosis og kan øges igen, når bivirkningerne er forsvundet.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Zink

Der er utilstrækkelige data til at underbygge samtidig brug af zink og trientin. Det frarådes at kombinere trientin med zink på grund af zinks sandsynlige interaktion med trientin, hvorved effekten af begge aktive stoffer reduceres.

Andre anti-kobberpræparater

Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af trientin og D-penicillamin.

Mad

Trientin absorberes dårligt efter oral indtagelse, og mad hæmmer desuden absorberingen. Der er udført specifikke studier vedrørende fødevareinteraktion i forhold til trientin hos raske patienter, der viser en reduktion af absorberingsgraden af trientin med op til 45 %. Systemisk eksponering er afgørende for den primære virkningsmekanisme, kobberchelatet (se pkt. 5.1). Derfor anbefales det, at trientin tages mindst 1 time før et måltid eller 2 timer efter et måltid, og mindst 1 time før eller efter ethvert andet lægemiddel, mad eller mælk for at tillade maksimal absorption og reducere sandsynligheden for dannelse af komplekser ved metalbinding i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.2).

Andre produkter

Trientin har vist sig at reducere jernniveauer i serum. Derfor kan jerntilskud i nogle tilfælde være nødvendigt. Samtidig oralt jern eller andre tungmetaller skal administreres på et andet tidspunkt end trientin for at forebygge dannelsen af komplekser (se pkt. 4.4).

Selvom der ikke er evidens for, at calcium- og magnesiumantacida ændrer trientins virkning, anses det som god praksis at give dem på forskellige tidspunkter (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af trientin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, antageligt som følge af trientin-induceret kobbermangel (se pkt. 5.3).

Trientin bør kun anvendes ved graviditet efter nøje afvejning af fordelene i forhold til risiciene ved at afbryde behandlingen hos den enkelte patient. Der skal bl.a. tages højde for kendte risici i forbindelse med ubehandlet eller underbehandlet Wilsons sygdom, risici i forbindelse med sygdomsfase, risikoen ved de tilgængelige alternative behandlinger og trientins mulige virkninger (se pkt. 5.3).

Hvis behandling med trientin skal fortsættes efter en risk-benefit-analyse, skal det overvejes at reducere trientindosis til den laveste effektive dosis og overvåge komplians med behandlingsregimet.

Graviditeten bør overvåges tæt for at opdage evt. fostermisdannelse og for at vurdere den maternelle koncentration af kobber gennem hele graviditeten. Trientindosis bør justeres for at holde koncentrationen af kobber i serum inden for normalområdet. Eftersom kobber er nødvendigt for normal vækst og psykisk udvikling, kan dosisjusteringer være nødvendige for at sikre, at fosteret ikke kommer til at mangle kobber, og tæt overvågning af patienten er absolut nødvendig (se pkt. 4.4)

Spædbørn født af mødre i behandling med trientin bør overvåges for indholdet af kobber i serum og ceruloplasminniveauer, når det er relevant.

Amning

Der er begrænsede kliniske data, der tyder på, at trientin ikke udskilles i modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan dog ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med trientin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Det vides ikke, om trientin påvirker den menneskelige fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der kan ofte forekomme kvalme i den indledende behandling, og der kan undertiden forekomme hududslæt. Der er rapporteret duodenitis og svær kolitis. Neurologisk forværring kan forekomme i starten af behandlingen.

Bivirkningstabel

Tabellen nedenfor er præsenteret i henhold til MedDRA-systemets organklassificering (SOC og Preferred Term Level). Hyppigheder er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| ***Systemorganklasser i henhold til MedDRA- databasen*** | ***Bivirkning*** |
| Blod og lymfesystem: | Ikke almindelig: Anæmi |
| Ikke almindelig: Aplastisk anæmi |
| Ikke almindelig: Sideroblastisk anæmi |
| Nervesystemet: | Ikke almindelig: Dystoni |
| Ikke almindelig: Tremor |
| Ikke kendt: Dysartri |
| Ikke kendt: Muskelstivhed |
| Ikke kendt: Neurologisk forværring |
| Immunsystemet: | Ikke kendt: Lupuslignende syndrom |
| Ikke kendt: Lupus nephritis |
| Mave-tarm-kanalen: | Almindelig: Kvalme |
| Ikke kendt: Kolitis |
| Ikke kendt: Duodenitis |
| Hud og subkutane væv: | Ikke almindelig: Hududslæt |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der har været rapporter om neurologisk forværring i starten af behandlingen hos patienter med Wilsons sygdom, som behandles med kobberchelat, herunder trientin, med symptomer på f.eks. dystoni, stivhed, tremor og dysartri (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Kliniske forsøg, herunder med et begrænset antal børn i alderen 5 til 17 år, i starten af behandlingen tyder på, at hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som for voksne.

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**

Der har været rapporteret lejlighedsvise tilfælde af overdosering med trientin. Der blev ikke rapporteret tydelige bivirkninger i tilfælde med op til 20 g trientin base. En stor overdosering af 40 g trientin base førte til selvbegrænsende svimmelhed og opkastning uden rapportering om andre kliniske følgevirkninger eller signifikante biokemiske abnormaliteter.

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges, passende biokemisk analyse udføres, og symptomatisk behandling gives. Der er ingen modgift.

Kronisk overbehandling kan medføre kobbermangel og reversibel sideroblastisk anæmi. Overbehandling og for stor fjernelse af kobber kan overvåges ved hjælp af tal for kobberudskillelse i urinen og ikke-ceruloplasminbundet kobber. Tæt overvågning er nødvendig for at optimere dosis eller tilpasse behandlingen, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX12.

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobber-chelatdannende middel, der forstærker systemisk eliminering af divalent kobber ved at danne et stabilt kompleks, der problemfrit udskilles af nyrerne. Trientin er et chelatdannende middel med en polyaminlignende struktur, og kobber chelateres ved at danne et stabilt kompleks med de fire indgående nitrogener i en plan ring. Trientins farmakodynamiske virkning afhænger dermed af dens kemiske evne til at chelatere kobber og ikke af dens interaktion med receptorer, enzymsystemer eller andet biologisk system, der kan være forskellige fra art til art. Trientin kan også chelatere kobber i tarm-kanalen og dermed hæmme absorptionen af kobber.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden af trientin hos mennesker er endnu ikke fastlagt. Det forventes, baseret på non-kliniske data, absorptionsmekanismen og den høje first-pass-metabolisme, at trientins biotilgængelighed er lav og meget varierende efter oral administration. Kliniske studier viste, at trientin absorberes med tmax mellem 0,5 og 6 timer efter dosisindtagelse hos raske frivillige og patienter. Eksponering for trientin varierer betydeligt mellem forsøgspersoner med en variation på op til 60 %.

Indtagelse af mad inden for 30 minutter før administration af trientin forsinker tiden til peak-koncentrationer med 2 timer og reducerer omfanget af trientins absorbering med ca. 45 %.

Fordeling

Trientin har en lav human plasmaproteinbinding og fordeles jævnt i væv med forholdsvis høje koncentrationer, målt i lever, hjerte og nyrer hos rotter.

Biotransformation

Trientin acetyleres til de to hovedmetabolitter N(1)-acetyltriethylentetramin (MAT) og N(1),N(10)-diacetyltriethylentetramin (DAT). Kliniske data for raske forsøgspersoner indikerer, at plasmaeksponeringen for MAT-metabolitten er ca. 3 gange større end umodificeret trientins, mens eksponering for DAT-metabolitten er en smule langsommere end trientins. Trientins metabolitter har Cu-chelerende egenskaber, men stabiliteten af disse Cu-komplekser er lav på grund af introduktionen af acetylgrupperne. Kliniske data hos raske frivillige tyder på et begrænset bidrag fra MAT- og DAT- metabolitternes chelerende aktivitet. Omfanget af MAT's og DAT's bidrag til den samlede virkning af Trientin "Waymade" på kobberniveauer hos patienter med Wilsons sygdom er endnu ikke fastlagt.

Trientin metaboliseres ved acetylering via spermidin/spermin N-acetyltransferase og ikke via N-acetyltransferase 2.

Elimination

Efter absorbering udskilles trientin og dets metabolitter hurtigt i urinen, enten bundet til kobber eller ubundet. Den uabsorberede fraktion af oralt administreret trientin bindes til intestinalt kobber og udskilles gennem fæces.

Trientins eliminationshalveringstid er ca. 4 timer (gennemsnitlig t1/2 af 3,8 ±1,3 timer målt ved steady state hos WD-patienter og 4,4 ±4,7 timer målt efter en enkelt dosis hos raske frivillige). De to metabolitters eliminationshalveringstid var 14,1 ±3,7 timer for MAT og 8,5 ±3,0 timer for DAT efter en enkelt dosis trientine hos raske voksne.

Særlige populationer

*Alder/køn/kropsvægt*

Data fra kliniske studier hos raske voksne indikerer at trientins farmakokinetik ikke er påvirket af hverken alder, køn eller kropsvægt.

*Etnicitet*

Der er ikke udført farmakokinetiske analyser af interetniske forskelle.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og embryo-føtal udviklingstoksicitet.

Virkningerne i ikke-kliniske studier var stort set overensstemmende med induceret kobbermangel i plasma og lever hos tidligere kobbernormative dyr og kunne som sådan tilskrives trientins farmakologiske virkning. De vigtigste toksikologiske fund i forbindelse med trientin, der generelt blev set hos alle undersøgte arter, omfattede vægttab eller nedsat tilvækst, ændrede elektrolytter i urinen, lave kobberniveauer i plasma og forskellige histopatologiske ændringer i lungerne (fortrinsvis interstitial pneumonitis). Alle virkninger var reversible med undtagelse af lungefundene. De dosisniveauer, hvor disse virkninger blev observeret, er dog langt højere end de klinisk anvendte doser. Der var derudover nogen tvivl om forholdet til trientin, eftersom lungefundene også blev observeret hos de fleste kontrolhunde i studiet på 26 uger. Hos hunde blev der observeret ataksi, rysten (tremor), unormal gang og underaktivitet efter administration at meget høje trientinniveauer. Der blev også identificeret visse funktionelle neurologiske abnormiteter, særligt hos svært ramte dyr. Der blev dog ikke observeret noget associerede nerveskader. Elektrokardiografi var heller ikke berørt.

Hos drægtige dyr viste høje doser trientin med væsentlige reduktioner af kobber i serum en tidlig virkning på fostres overlevelse og en marginalt lavere fostervægt. Der var ikke evidens for embryo-føtal toksicitet ved lavere dosisniveauer trods dosisrelaterede reduktioner i kobber i serum. Disse virkninger blev kun set efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Der foreligger ingen fertilitetsdata, men østralperioderne var upåvirkede, og reproduktionsorganerne blev ikke identificeret som målorganer i generelle toksicitetsstudier med gentagen dosering.

OECD SIDS triethylenetetramin 2002 klassificerer trientins genotoksiske profil som lavprioritet/mindre problem. Der blev indhentet nogle positive *in vitro*-mutagenicitetsdata, men testsystemer *in vivo* viste ingen mutagen aktivitet. Der er indtil nu ikke udført langsigtede dyreforsøg af karcinogenicitet med trientin indtaget oralt, men dermalt var der ingen stigning i cancertilfælde i forhold til baseline. Der er desuden evidens, der tyder på, at trientin rent faktisk reducerer endogene DNA-skader i en rottestamme (Long-Evans Cinnamon), der anses for at repræsentere en passende model af Wilsons sygdom. Dette tyder på en reduceret karcinogen risiko for patienter med Wilsons sygdom som følge af behandling med trientin.

Trientindihydrochlorid er et kendt lokalirriterende stof, især for slimhinder, øvre luftveje og hud, og inducerer hudsensibilisering hos marsvin, mus og mennesker (OECD SIDS triethylenetetramin 2002).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapslens indhold

Stearinsyre

Kapslens skal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Trykfarve

Shellac

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale beholder.

Hold beholderen tæt lukket, og bevar silicagel-tørremidlet i beholderen for at beskytte mod fugt.

Spis IKKE tørremidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, højdensitetspolyethylen (HDPE) rund beholder, der indeholder et silicagel-tørremiddel og er lukket med en hvid polypropylen skruehætte med induktionsvarmeforseglingsforing.

Pakningsstørrelser: En beholder med 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

1101CM Amsterdam

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65561

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. november 2024