

# Fluimucil Antibiotic

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluimucil Antibiotic 405 mg/4 ml, Verneveloplossing/endotracheopulmonaire instillatie, poeder en oplosmiddel voor oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is thiamfenicolglycinaatacetylcysteïnaat.  
Een flesje gelyofiliseerd poeder bevat:

- 405 mg thiamfenicolglycinaatacetylcysteïnaat (equivalent met 250 mg thiamfenicol en met 114 mg acetylcysteïne).

**Hulpstoffen met bekend effect:** Fluimucil Antibiotic, verneveloplossing/endotracheopulmonaire instillatie, poeder en oplosmiddel voor oplossing bevat per 4 ml

- 3,20 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)
- 0,80 mg propylparahydroxybenzoaat (E216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing/Endotracheopulmonaire instillatie, poeder en oplosmiddel voor oplossing

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

- Lokaal gebruik bij respiratoire aandoeningen die met visceuze secreties gepaard gaan en waarbij infecties door kiemen, die voor thiamfenicol gevoelig zijn, optreden.
- Als adjuvante therapie, meer bepaald in aërosoltherapie (verneveling) als bijkomende behandeling van infecties van de nasale sinus.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

1. Toediening in aërosol: 2 tot 4 ml per keer verstuiven, 1 tot 2 maal per dag.
2. Endolaryngeale, tracheale en bronchiale instillaties: 2 tot 4 ml per keer, 2 tot 3 maal per dag.
3. Spoelen van chirurgische caviteiten (N.K.O), gemiddelde posologie: 2 tot 4 ml per keer.

Een aanpassing van de dosis voor verschillende leeftijdsklassen is niet nodig.

### Nota

- Endobronchiale instillaties mogen uitsluitend door een arts worden uitgevoerd.
- Als geen klinische verbetering binnen de verwachte tijdsduur na toediening van Fluimucil Antibiotic optreedt, moet steeds een klinische reëvaluatie worden uitgevoerd.
- De maximale dosissen die mogen worden toegediend, zijn 4 ml per keer en 12 ml per 24 uur.
- De maximale behandelingsduur is 10 dagen.

### Wijze van toediening

De oplossing wordt bereid door het oplosmiddel te mengen met het gelyofiliseerde poeder. Vervolgens even goed schudden en wachten tot de oplossing helder wordt. De bereide oplossing blijft 10 dagen stabiel indien bewaard in de koelkast (2°C - 8°C).

1. Aërosolbehandeling (verneveling)
  - De verstuiving van Fluimucil Antibiotic moet gebeuren met een aërosolapparaat dat een maximale hoeveelheid partikels met de gewenste grootte (3-20 micron) kan produceren.
  - Een fles met perslucht of een compressor kunnen worden gebruikt.
  - Voor de toediening van het product, verdient het aanbeveling een uitrusting in glas of plastic te gebruiken. Wanneer apparaten met metalen of rubberen onderdelen worden gebruikt, moeten deze na gebruik met water worden gewassen.
  - Kleine huishoudelijke apparaten, zoals peervormige verstuifpompjes of handverstuivers mogen niet worden gebruikt.
2. Instillaties
  - a) Het lokaal antibioticum Fluimucil Antibiotic kan rechtstreeks in tubaire of chirurgische caviteiten worden gebracht.
  - b) Tracheale en bronchiale instillaties kunnen gebeuren door een sonde of kleine katheter in de trachea te brengen. De oplossing wordt toegediend met een spuit die met de sonde of de katheter is verbonden.

### Patiënten met nier of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie, is het raadzaam dat een behandeling met mucolytica en antibiotica gescheiden wordt. Bij deze patiënten moet de thiamfenicol dosis verlaagd worden naargelang de vermindering van de creatinineklaring.

Aangezien glucuronidering onbelangrijk is voor thiamfenicol, kan het ook gebruikt worden bij leverinsufficiëntie of onvolwassenheid van de lever. Onvolgroeide nierfunctie vraagt om een zekere mate van voorzichtigheid bij prematuren en voldragen pasgeborenen (dosering mag niet hoger zijn dan 25 mg/kg).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (thiamfenicolglycinaatacetylcysteïnaat, thiamfenicol of acetylcysteïne), of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reeds bestaande beenmergdepressie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Fluimucil Antibiotic is uitsluitend voor lokale toediening bestemd en mag in geen geval per oraal, intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Systemische toediening van thiamfenicol kan voorbijgaande bloeddyscrasieën veroorzaken (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Deze verstoringen zijn reversibel en dosisafhankelijk. Ze zijn ernstiger en duren langer in geval van overdosering of verlengde behandeling, vooral in het geval van nierinsufficiëntie of vooraf bestaande beenmergdepressie.

- Thiamfenicol mag enkel gebruikt worden tegen gevoelige organismen en het gebruik ervan tegen triviale infecties of als profylaxie dient vermeden te worden.
- De duur van de behandeling met thiamfenicol moet beperkt worden tot de minimum periode nodig voor de behandeling van de infectie van de patiënt. Een behandeling met FluiMucil Antibiotic mag niet langer zijn dan 10 opeenvolgende dagen. Als een langere behandelingsduur toch vereist is, moeten de hematologische waarden periodiek getest worden en, indien nodig, moet de behandeling stopgezet worden.
- Als een verlenging van het mucolytisch effect vereist is na een succesvolle behandeling van de luchtwegeninfectie, kan dit verkregen worden door middel van de toediening van geneesmiddelen met acetylcysteïne als enig ingrediënt.
- Bij te snel oplossen van de exsudaten bij patiënten met onderdrukking van de hoestreflex en een verminderde expectoratie bestaat de mogelijkheid dat een dringende endobronchiale aspiratie moet worden uitgevoerd.
- Intra-auriculaire transtympanische spoelingen moeten voorzichtig en onder medische controle gebeuren.
- Bij toediening in aërosol is omzichtigheid geboden bij astmapatiënten en in geval van zeer ernstige respiratoire insufficiëntie.

Thiamfenicol glycinaat acetylcysteïnaat kan bronchospasmen veroorzaken bij astmapatiënten. Deze patiënten dienen nauwlettend in de gaten gehouden worden en in geval van bronchospasmen moet de behandeling stopgezet worden en, indien van toepassing, opnieuw opgestart worden na toediening van bronchodilatoren.

- De thiamfenicol dosis moet verlaagd worden bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Daarnaast is het bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie raadzaam om de behandeling met antibioticum te scheiden van deze met mucolyticum.
- De toediening van acetylcysteïne, vooral in het begin van de behandeling, kan de bronchiale secreties vloeibaar maken en hun volume laten toenemen. Als de patiënt niet voldoende kan expectoreren, moeten posturale drainage en bronchoaspiratie uitgevoerd worden.
- Dit geneesmiddel bevat methyl-p-hydroxybenzoesaat en propyl-p-hydroxybenzoesaat, die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd) en in uitzonderlijke gevallen bronchospasme kunnen veroorzaken
- Thiamfenicol dient vermeden te worden bij patiënten met G6PD-deficiëntie, tenzij wordt aangenomen dat het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. In dit geval moet het mogelijks optreden van hemolyse worden gecontroleerd.
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, d.w.z. dat het in wezen "natriumvrij" is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Fluimucil Antibiotic kan gelijktijdig met bronchodilatoren, vasoconstrictoren en andere gebruikelijke geneesmiddelen worden toegediend.
- Thiamfenicol is een bacteriostatisch antibioticum en combinatie met lokaal toegediende bactericide antibiotica wordt afgeraden wegens de onderlinge antagoniserende werking.
- Hoewel thiamfenicol niet wordt gemetaboliseerd in de lever en dus niet verwacht wordt dat het beïnvloed wordt door geneesmiddelen die leverenzymen induceren, wordt gemeld dat het zelf microsomale leverenzymen inhibeert en dus het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloedt.
- Er zijn gegevens beschikbaar over interacties met laboratoriumtests.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De toediening van Fluimucil Antibiotic bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, dient met voorzichtigheid en onder medische controle te gebeuren.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Fluimucil Antibiotic bij zwangere vrouwen. . Geen teratogeen effect en geen effect op postnatale parameters werden waargenomen in relatie tot de behandeling. Voortplantingonderzoek bij dieren hebben wel embryotoxiciteit aangetoond en er is bewijs dat systemische thiamfenicol doorheen de placentaire barrière gaat. Het gebruik van Thiamfenicol glycinaat acetylcysteïnaat wordt daarom niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

##### Borstvoeding

Systemische thiamfenicol/metabolieten worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn. Er moet worden besloten door de arts of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fluimucil Antibiotic moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Chronische toxiciteits- en vruchtbaarheidsstudies bij dieren toonden een dosis-afhankelijke inhibitie van de spermatogenese aan. Vruchtbaarheid herstelde afhankelijk van de toegediende dosis en de duur van de behandeling. Gegevens uit dierstudies tonen deze effecten op de vruchtbaarheid aan (zie rubriek 5.3). Klinische gegevens over mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op rijvaardigheid en het gebruik van machines met thiamfenicol glycinaat acetylcysteïnaat noch met thiamfenicol of acetylcysteïne individueel getest. Het is niet bekend of Fluimucil Antibiotic invloed heeft op de rijvaardigheden en het gebruik van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

Het percentage van de gevallen waarbij een bepaald ongewenst effect mogelijk is, is hierna weergegeven: zeer vaak:  $\geq 1/10$ ; vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; zeer zelden:  $< 1/10000$ ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid: irritatie, allergie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasmen bij patiënten met astma*	Soms
	Irritatie, bronchospasmen, rhinorrhea	Zelden
	Larynxoedeem	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis	Zelden
	Misselijkheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash (huiduitslag), urticaria, anafylaxie	Zelden
Bloed-en lymfestelselaandoeningen	Reversibele depressie van het beenmerg**	Zelden

\*Bij bijzonder gevoelige patiënten, zoals bijvoorbeeld personen met astma, kunnen tijdens toediening in aërosol bronchospasmen voorkomen. Dergelijke patiënten dienen dan ook nauwgezet te worden gevolgd en eventuele bronchospasmen moeten worden behandeld door toediening van een snelwerkende bronchodilatator en door stopzetten van de behandeling.

\*\*Hoewel bij lokale toediening van Flumucil Antibiotic geen significante bloedspiegels kunnen worden gemeten en geen gevallen van hematologische stoornissen werden waargenomen, dient steeds rekening te worden gehouden met een, zeer onwaarschijnlijke, omkeerbare depressie van het beenmerg. Deze beenmergdepressie werd beschreven na langdurig systemisch gebruik van thiamfenicol.

### Pediatrie populatie

Uit klinische studies en post-marketing surveillance blijken er geen klinisch relevante verschillen te zijn in aard, frequentie, ernst en reversibiliteit van bijwerkingen tussen het veiligheidsprofiel van volwassenen en pediatrie populaties, of andere relevante leeftijdscategorieën.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Gezien de geringe resorptie van het product in het bloed, is het gevaar voor intoxicatie na lokale toediening vrijwel uitgesloten. Geen enkel geval van overdosering met Fluumucil Antibiotic werd tot nu toe gerapporteerd bij volwassenen of pediatrische patiënten.

Orale inname van Fluumucil Antibiotic door onvoorzichtigheid of verstrooidheid is evenwel steeds mogelijk. Zelfs in dergelijk geval is het gevaar voor overdosering vrijwel onbestaande, gezien de verpakking en de concentratie van het actieve product.

Symptomen van overdosering zouden niet verschillen van de reeds beschreven bijwerkingen en mogelijke specifieke problemen toegeschreven aan breedspectrumantibioticum overdoseringen (dysmicrobismen, superinfecties).

Acute symptomen: spijsverteringsstoornissen.

Chronische symptomen: hematologische stoornissen.

Behandeling: - symptomatisch (maagspoeling)

- onderzoek van het bloedbeeld (na ongeveer 10 dagen).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Thiamfenicol, combinaties; ATC code: J01BA52

Het acetylcysteïnaat van thiamfenicolglycinaat is een molecule die de lokaal fluïdiserende werking van acetylcysteïne op de bronchiale secreties combineert met de antibacteriële eigenschappen van thiamfenicol. De mucolytische en antibacteriële werking van Fluimucil Antibiotic bevordert het doorbreken van de vicieuze cirkel tengevolge van de aanwezigheid van de viskeuze en geïnfecteerde secreties, aangezien door het zuiveren van de exsudaten een meer doeltreffende werking van het antibioticum kan worden verkregen.

- Acetylcysteïne komt vrij door hydrolyse van het thiamfenicolglycinaatacetyl- cysteïnaat. Acetylcysteïne is een mucolytische stof van de klasse van de thiolen. De mucolytische activiteit van acetylcysteïne, toegediend via verstuiving of instillatie, berust op de vrije thiolgroep die de disulfidebindingen van mucoproteïnen en van macromoleculen van nucleïnezuren opent. Acetylcysteïne heeft aldus een gunstig effect op de reologische eigenschappen van mukeuze en mucopurulente secreties door de vermindering van de visco-elasticiteit.
- Thiamfenicol komt vrij uit thiamfenicolglycinaat dat zelf door hydrolyse van het thiamfenicolglycinaatacetylcysteïnaat wordt vrijgesteld. Thiamfenicol is bacteriostatisch actief door inhibitie van de eiwitsynthese ter hoogte van de ribosomen.

### Microbiologie

			MIC <sub>50</sub> µg/ml (in vitro)	MIC <sub>90</sub> µg/ml (in vitro)
<b>GEVOELIGE KIEMEN</b>				
<u>Grampositieve kokken</u>				
- Streptococcus pyogenes		1,5-3,12		32
- Streptococcus viridans		2,5	8	
- Streptococcus pneumoniae	3,75-3,12	6,2		
<u>Grampositieve aërobe bacillen</u>				
- Corynebacterium diphtheriae	1,5-3,12		-	
- Gardnerella vaginalis	0,4-6,3	-		
<u>Grampositieve anaërobe bacillen</u>				
- Clostridium welchii	3,75	-		
- Clostridium perfringens		1,5-12,5		-
<u>Gramnegatieve kokken</u>				
- Neisseria gonorrhoeae	0,25	-		
- Neisseria meningitidis		0,50		-
<u>Enterobacteriën</u>				
- Salmonella typhi	2,5	-		
- Shigella dysenteriae	0,4-2,5	-		
<u>Andere</u>				
- Haemophilus influenzae	0,5	1		
- Bacteroides	0,25	8		
- Bordetella pertussis	0,4	0,4		
- Brucella		1,6-1,75		-
- Vibrio cholerae	0,37	-		
- Fusobacteriën	1-2,5	-		
- Mycoplasma pneumoniae	0,5-2	2		
- Chlamydia trachomatis		0,5		-

			MIC <sub>50</sub> µg/ml (in vitro)	MIC <sub>90</sub> µg/ml (in vitro)
<b>WEINIG GEVOELIGE KIEMEN</b>				
<u>Grampositieve kokken</u>				
- Staphylococcus aureus	25	32		
- Staphylococcus epidermidis		-		-
- Staphylococcus saprophyticus	-	-		
- Streptococcus faecalis	12,5	-		
<u>Grampositieve aërobe bacillen</u>				
- Bacillus anthracis	12,5-50	-		
- Listeria monocytogenes	10-12,5	-		
<u>Grampositieve anaërobe bacillen</u>				
- Clostridium difficile	>32	-		
<u>Enterobacteriën</u>				
- Proteus spp.		50		>64
- Klebsiella pneumoniae		12,5		>64
- Escherichia coli		12,5		>64
<b>RESISTENTE KIEMEN</b>				
- Pseudomonas aeruginosa		100		>128

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

1. Acetylcysteïne is door de lokale toediening slechts werkzaam op de plaats van zijn instillatie. De zeer geringe geresorbeerde hoeveelheid diffundeert in het organisme zowel onder niet-gemetaboliseerde vorm (20%) als onder gemetaboliseerde vorm (actief: glutathion, cysteïne) (80%) en concentreert zich hoofdzakelijk in de bronchiale secreties.

Een gedeelte van de hoeveelheid acetylcysteïne komt in het organisme onder vrije vorm voor (22%). De resterende hoeveelheid is gebonden aan eiwitten.

2. Thiamfenicolglycinaat heeft bij lokale aanwending een aanzienlijke lokale antibacteriële werking. Toediening via bronchopulmonaire weg geeft hoge en aanhoudende therapeutische thiamfenicolconcentraties in het pulmonair weefsel zonder antibacteriële activiteit in de bloedstroom.

Na aërosoltherapie is de resorptie van thiamfenicol gering tot onbestaande. De geringe geresorbeerde hoeveelheid thiamfenicol, als gevolg van het inslikken van minieme hoeveelheden tijdens de inhalatie, verspreidt zich onder actieve vorm in de weefsels en de lichaamsvochten.

De halfwaardetijd bedraagt dan 2 tot 3 uur.

Thiamfenicol wordt onveranderd onder actieve vorm met de urine, de gal en de stoelgang uitgescheiden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er zijn geen relevante bijkomende niet-klinische gegevens voor de voorschrijver die niet reeds in deze SKP beschreven zijn.

### *Vruchtbaarheid*

Chronische toxiciteitsstudies en vruchtbaarheidsstudies duiden op een dosis-afhankelijke inhibitie van spermatogenese. Echter bleek de vruchtbaarheid volledig hersteld na de stopzetting van de behandeling. Het betreft voornamelijk de tijd die nodig is voor het herstel van de vruchtbaarheid die wordt beïnvloed door de behandelingsdosis en -duur. van de behandeling.

### *Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit*

Geen teratogeen effect en geen effect op postnatale parameters werden waargenomen in relatie tot de behandeling. Teken van maternale en embryo-foetale toxiciteit werden in dierstudies waargenomen bij mogelijk therapeutisch relevante doses

De histocompatibiliteit van thiamfenicol glycinaat acetylcysteïnaat oplossingen is aangetoond op erythrocyten (hemolytisch potentieel) en het spierweefsel rondom de injectieplaats.

### *Pediatrie populatie*

Er werden geen studies bij onvolwassen dieren uitgevoerd.

### *Environmental Risk Assessment (ERA-Milieu- en effectbeoordeling)*

Het gebruik van het product dat afwijkt van de instructies in de SPC kan het aantal resistente bacteriën tegen thiamfenicol glycinaat acetylcysteïnaat doen toenemen en de werkzaamheid van een behandeling met chlooramfenicol doen verminderen door de kans op kruisresistentie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Poeder (lyofilisaat)

Dinatriumedetaat

#### Oplosmiddel

Methylparahydroxybenzoaat

Propylparahydroxybenzoaat

Gezuiverd water



## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Na reconstitutie: bewaren in de koelkast (2°C - 8°C), gedurende maximaal 10 dagen.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 flesje met poeder voor oplossing (lyofilisaat) + 1 ampul met oplosmiddel  
3 flesjes met poeder voor oplossing (lyofilisaat) + 3 ampullen met oplosmiddel.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zambon N.V.  
Burgemeester E. Demunterlaan 3  
1090 Brussel

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE027912  
LU: 2006068937 (national n°0139367 (1+1); 0045596 (3+3))

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1/06/1969.  
Datum van laatste verlenging: 16/01/2006.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024