

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrZIRABEV^{MD}

bévacizumab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Zirabev** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Zirabev** sont disponibles.

Zirabev est un médicament biologique similaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence PrAvastin[®]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente a déjà été autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires** : Zirabev n'est pas conçu pour être injecté dans l'œil et ne doit être utilisé que selon les directives ayant fait l'objet de son autorisation. Des effets secondaires touchant l'œil et l'organisme dans son ensemble ont été observés chez certains patients ayant reçu Zirabev en injection dans un œil ou les deux yeux.
- **Perforations gastro-intestinales** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou les intestins), qui peut être mortelle. Dans un tel cas, il faut arrêter le traitement par Zirabev. La perforation gastro-intestinale peut se produire en tout temps pendant le traitement. Les symptômes comprennent la douleur abdominale, la constipation et les vomissements.
- **Complications de la cicatrisation des plaies** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une déhiscence de plaie (ouverture et problème de cicatrisation de la plaie), qui peut être mortelle. Si cela se produit, il faut arrêter le traitement par Zirabev pendant un mois après une chirurgie ou jusqu'à ce que la plaie ait entièrement cicatrisé. Il faut interrompre le traitement par Zirabev au moins 28 jours avant toute chirurgie non urgente.
- **Hémorragie** : Le traitement par Zirabev peut provoquer une hémorragie grave, voire mortelle, qui comprend, entre autres, une toux avec crachement de sang, des saignements dans l'estomac, des vomissements de sang, des saignements dans le cerveau, des saignements de nez et des saignements dans le vagin. Ces manifestations se sont produites jusqu'à cinq fois plus souvent chez les personnes traitées par Zirabev que chez celles qui ont reçu une chimiothérapie seulement. Les personnes qui ont craché du sang récemment (une demi-cuillère à thé de sang rouge ou plus) et qui présentent une hémorragie grave ne doivent pas recevoir Zirabev. En cas de saignement grave (c.-à-d. qui exige une attention médicale), le traitement par Zirabev doit être arrêté de façon permanente.

Pourquoi utilise-t-on Zirabev?

- **Cancer du côlon:** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (chimiothérapie à base de 5-fluorouracile [5-FU] administrée par voie intraveineuse) dans le traitement des personnes ayant reçu pour la première fois un diagnostic de cancer colorectal métastatique. Le cancer colorectal métastatique est un cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé à d'autres organes du corps.
- **Cancer du poumon:** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) dans le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules métastatique. Le cancer du poumon non à petites cellules métastatique est un cancer des poumons qui s'est propagé à d'autres organes du corps.
- **Cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine :** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (carboplatine et gemcitabine) pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primaire sensible aux sels de platine qui a récidivé au moins 6 mois après la dernière fois où la personne a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine. Le cancer épithélial de l'ovaire est un cancer qui se forme sur la surface de l'ovaire. Le cancer des trompes de Fallope est un cancer qui se forme dans les trompes de Fallope, les petits conduits qui relient les ovaires et l'utérus. Le cancer péritonéal primaire est un cancer des tissus qui tapissent la paroi abdominale et couvrent les organes de l'abdomen.
- **Cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine :** Zirabev est utilisé en association avec un type particulier de chimiothérapie (paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée) pour le traitement des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer primaire du péritoine récidivant et résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux schémas antérieurs de chimiothérapie. Le cancer de l'ovaire récidivant résistant aux sels de platine est un type de cancer qui progresse dans les 6 mois suivant la dernière fois où la personne a répondu à un schéma de chimiothérapie contenant un sel de platine.
- **Glioblastome:** Zirabev est utilisé en association avec la lomustine (un type de chimiothérapie) pour traiter les patients atteints d'un type particulier de cancer du cerveau appelé glioblastome qui est réapparu après un traitement antérieur.

Comment Zirabev agit-il?

Zirabev n'est pas une chimiothérapie, mais il est administré en association avec un type particulier de chimiothérapie. Zirabev est un anticorps monoclonal. La chimiothérapie s'attaque directement à la tumeur, tandis que Zirabev s'attaque aux vaisseaux sanguins entourant la tumeur.

Pour pouvoir se développer et se propager, les tumeurs ont besoin d'un apport continu en oxygène et en d'autres nutriments. Afin d'obtenir ces éléments, les tumeurs créent leur propre réseau de vaisseaux sanguins. Ce processus est appelé « angiogenèse ». Zirabev agit en

bloquant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, Zirabev aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres nutriments, ce qui entrave son développement.

Quels sont les ingrédients de Zirabev?

Ingrédient médicamenteux : bévacizumab

Ingrédients non médicamenteux : sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (dihydrate) (EDTA), polysorbate 80, hydroxyde de sodium, acide succinique, sucrose, eau pour injection

Zirabev se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Zirabev est offert sous forme de fioles à dose unique, aux teneurs suivantes :

- 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
- 400 mg/16 mL (25 mg/mL)

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du caoutchouc naturel (latex).

N'utilisez pas Zirabev dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au bévacizumab ou à l'un des autres ingrédients du médicament;
- si votre cancer s'est étendu à votre cerveau ou à votre moelle épinière. Zirabev ne doit pas être administré pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Zirabev, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- souffrez d'hypertension (haute pression) ou de problèmes cardiaques;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- prévoyez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie dans les 28 derniers jours;
- avez une maladie ou un trouble quelconque affectant vos reins;
- souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'un affaiblissement du muscle cardiaque;
- avez déjà craché du sang ou eu un saignement vaginal anormal;
- êtes diabétique.

Autres mises en garde

- **Enfants et adolescents** : Zirabev ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents, car on ignore les effets de Zirabev chez les moins de 18 ans.
- **Femmes aptes à procréer** : Zirabev peut nuire à la fertilité. Il peut perturber l'équilibre hormonal des femmes et leur capacité à devenir enceinte, en raison d'une insuffisance ovarienne. On conseille aux femmes capables d'avoir des enfants de discuter avec leur médecin avant d'entreprendre un traitement par Zirabev. Zirabev ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il peut nuire à votre enfant à naître. C'est pourquoi vous devez employer des méthodes de contraception efficaces tant que vous recevez Zirabev et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose de Zirabev. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Zirabev, dites-le immédiatement à votre médecin.
- **Conduite et utilisation de machines** : On ne sait pas si Zirabev peut amoindrir la capacité de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines.
- Si vous avez des maux de tête, des troubles de la vision, des étourdissements ou une altération de l'état mental (p. ex., confusion), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Zirabev :

- **l'irinotécan** : Votre médecin pourrait ajuster la dose d'irinotécan si vous présentez des effets secondaires qu'on sait être liés à l'irinotécan.
- **le malate de sunitinib** : Comme l'innocuité (sécurité d'emploi) et l'efficacité du traitement associant Zirabev au malate de sunitinib n'ont pas été établies, une telle association n'est pas recommandée.
- **les traitements contenant des sels de platine ou des taxanes contre un cancer du poumon** : Ces traitements peuvent augmenter le risque d'effets secondaires sévères s'ils sont pris en association avec Zirabev.
- **Les anticorps monoclonaux anti-EGFR** : L'interaction entre Zirabev et les anticorps monoclonaux qui attaquent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) n'a pas été étudiée, et l'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

Comment Zirabev s'administre-t-il?

Zirabev est administré par voie intraveineuse, c'est-à-dire par une aiguille insérée dans une veine du bras ou de la main, ou dans un cathéter (tube mince) central.

Zirabev vous sera administré par un professionnel de la santé, dans un établissement de santé. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou si la fiole fuit.

Dose habituelle

Cancer du côlon : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg

(5 mg/kg) et est administrée une fois tous les 14 jours pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer du poumon : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (15 mg/kg) et du type de chimiothérapie administré en association avec Zirabev. Zirabev est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (15 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin.

Cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (10 mg/kg ou 15 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 2 ou 3 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. Votre médecin vous prescrira la dose et la fréquence d'administration de Zirabev qui vous conviennent, selon qu'il vous prescrit aussi une chimiothérapie, et en fonction du type de chimiothérapie prescrite.

Glioblastome : La dose habituelle de Zirabev est calculée en fonction de votre poids en kg (10 mg/kg). Zirabev est administré une fois toutes les 2 semaines en association avec la lomustine toutes les 6 semaines pendant toute la durée recommandée par votre médecin. La dose de lomustine pendant le premier traitement est de 90 mg par mètre carré de surface corporelle (mg/m²), jusqu'à une dose maximale de 160 mg. La dose peut être augmentée à 110 mg/m², jusqu'à un maximum de 200 mg à partir du deuxième traitement. L'augmentation de la dose de lomustine après le premier traitement sera déterminée par votre médecin en fonction des résultats de vos analyses de sang.

La première fois que vous recevrez Zirabev, l'administration prendra environ 90 minutes. Quand votre médecin se sera assuré que vous n'avez pas de problème avec la perfusion (c'est-à-dire après la première ou la deuxième perfusion), l'administration de Zirabev pourrait prendre moins de temps et, en général, durer environ 30 ou 60 minutes.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Zirabev, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

En plus des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous, un surdosage peut entraîner un mal de tête sévère.

Dose omise

Si vous avez manqué une dose de Zirabev, votre médecin décidera quand vous devrez recevoir la dose suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zirabev?

Lorsque vous prenez ou recevez Zirabev, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Zirabev peut provoquer des effets secondaires indésirables. Les effets secondaires suivants ont été constatés dans les essais cliniques lorsque Zirabev était administré seul ou en association avec une chimiothérapie :

Effets très fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 10) :

- Manque d'énergie ou de force
- Perte d'appétit
- Ulcères dans la bouche
- Écoulement nasal
- Sécheresse de la peau, desquamation (peau qui pèle) ou changements dans la coloration de la peau
- Modification du goût
- Difficulté à dormir
- Frissons ou transpiration excessive
- Anomalie des résultats des analyses d'urine (protéines dans l'urine)
- Sensation de picotements ou d'engourdissement dans les orteils et les doigts
- Formation d'ecchymoses (bleus)
- Changement d'humeur
- Perte de poids
- Fatigue

Effets fréquents (observés chez moins de 1 patient sur 10, mais chez plus de 1 patient sur 100) :

- Douleur cardiaque (angine)
- Modification de la voix (p. ex., enrouement)
- Gonflement et engourdissement des mains et des pieds

Fréquence inconnue :

- Ulcères dans l'estomac ou les intestins
-

Si votre tension artérielle augmente au cours de votre traitement par Zirabev, il est important de communiquer avec votre médecin.

Il peut se produire des changements dans les résultats des analyses d'urine ou de sang effectuées par votre médecin pendant votre traitement par Zirabev. Ces changements peuvent

comprendre une diminution du nombre de globules blancs et la présence de protéines dans l'urine. Votre médecin discutera de ces résultats avec vous.

Les patients âgés (65 ans et plus) courent un plus grand risque de présenter les effets secondaires suivants : caillots de sang (pouvant mener à un AVC ou à une crise cardiaque), baisse du nombre de certains globules blancs et de plaquettes, présence de protéines dans l'urine, diarrhée et fatigue.

En dehors de l'usage autorisé de Zirabev pour le traitement du cancer, les effets secondaires suivants peuvent survenir si Zirabev est injecté directement dans l'œil (usage non autorisé) :

- Infection ou inflammation du globe oculaire pouvant entraîner une perte de la vue permanente
- Rougeur de l'œil, présence de petites particules ou de taches (corps flottants) dans votre vision, douleur à l'œil, pouvant entraîner une perte de la vue permanente
- Apparition d'éclairs de lumière et de taches dans la vision, progression vers une perte partielle de la vue
- Augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil
- Saignement à l'intérieur de l'œil
- Intervention chirurgicale au cristallin pour corriger une cataracte
- Autres effets secondaires graves touchant d'autres organes, pouvant être sévères et entraîner une hospitalisation, p. ex., crise cardiaque, AVC et tension artérielle élevée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hypertension (haute pression) : Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypertension sont les suivants : maux de tête, vision trouble, fatigue et battements de cœur irréguliers, rapides et forts		√	
Saignements de nez durant plus de 10-15 minutes et ne pouvant être arrêtés		√	√
Diarrhée		√	
Vomissements		√	
Constipation		√	
Saignements du rectum ou de l'estomac : présence de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sang frais dans les selles ou selles foncées			
Réduction du nombre de globules blancs dans le sang : fièvre, mal de gorge, infection		√	
Réduction du nombre de globules rouges dans le sang, qui transportent l'oxygène : sensation de faiblesse ou de fatigue en général ou pendant une activité physique, manque de concentration		√	
Douleur : douleur à la poitrine, au dos, à l'abdomen, aux muscles, aux articulations		√	
Hypotension (basse pression) : Vous pourriez n'avoir aucun symptôme, mais les symptômes possibles associés à l'hypotension sont les suivants : sensation de tête légère, étourdissements, évanouissements		√	
Dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins : hypotension, étourdissements, bouffées de chaleur		√	
Affaiblissement du muscle cardiaque ou réduction de la capacité du cœur à pomper le sang : essoufflement, fatigue, toux ou respiration sifflante persistantes, augmentation de la fréquence cardiaque, enflure des pieds ou des chevilles		√	√
Problèmes aux yeux : par exemple, larmolement excessif, vision brouillée, sensation		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
d'inconfort ou douleur dans les yeux			
Bronchite (inflammation des voies principales apportant l'air aux poumons)		√	
Infections : infection de la bouche, de la gorge, des sinus, des poumons ou des voies urinaires		√	
Hyperglycémie (excès de sucre dans le sang) : faim ou soif fréquentes, mictions (le fait d'uriner) fréquentes		√	
Faibles taux de sodium et de magnésium dans le sang		√	
Toux		√	
FRÉQUENT			
Perforation des intestins (fuite des intestins) : apparition soudaine de douleur abdominale, sensibilité à l'abdomen avec vomissements, forte fièvre, constipation, vomissements		√	√
Réactions allergiques : difficulté à respirer, douleur à la poitrine, rougeur de la peau, éruption cutanée, frissons, nausées, vomissements		√	√
Infection des voies urinaires (vessie ou reins)		√	√
Infections de la peau ou des couches plus profondes sous la peau		√	√
Fistule : formation anormale d'un conduit entre des organes internes qui ne sont normalement pas reliés, y compris entre l'estomac et les intestins (fistule gastro-intestinale) chez les porteuses		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
d'un cancer colorectal métastatique ou d'un cancer de l'ovaire récidivant, et entre le vagin et les intestins chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (emploi non autorisé)			
Caillots sanguins : Dans les veines profondes des jambes; les symptômes comprennent : douleur, gonflement, chaleur au toucher et sensibilité de la jambe; dans les poumons; les symptômes comprennent : essoufflement, douleur à la poitrine et sensation de tête légère		√	√
AVC ou crise cardiaque : Les symptômes d'AVC comprennent : perte soudaine de la parole ou engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, perte de la vision ou vision trouble, étourdissements inexplicables ou chutes soudaines; les symptômes de crise cardiaque comprennent : douleur dans la poitrine irradiant dans le bras gauche, la mâchoire ou le dos, essoufflement		√	√
Hémorragie : saignement du tube digestif, vomissement d'une quantité importante de sang, saignements du rectum ou de l'estomac (sang rouge vif dans les selles ou selles foncées), saignement de nez durant plus de 10 à 15 minutes et ne pouvant être réprimé, crachement de sang		√	√
Ouverture et problème de cicatrisation de plaies :		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
ouverture complète ou partielle d'une plaie chirurgicale			
Syndrome néphrotique : enflure du visage, des bras, des jambes ou du ventre, urine d'apparence mousseuse et faible appétit		√	√
Douleur au niveau du bassin et de l'anus		√	
PEU FRÉQUENT			
Perforations et fistules non gastro-intestinales : Selon les organes touchés, les symptômes pourraient, entre autres, comprendre : fuite d'urine, odeurs anormales et mauvaises odeurs dans la région génitale, douleur abdominale, vomissements, fièvre, essoufflement s'aggravant/augmentant graduellement (dyspnée), toux, douleur thoracique, coloration jaunâtre de la peau		√	√
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : maux de tête, confusion, crises convulsives et perte de la vue		√	√
RARE			
Fistule œso-trachéale : formation anormale d'un conduit entre l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac) et la trachée, des parties internes de l'organisme qui ne sont normalement pas reliées		√	√
Infection bactérienne sévère de la peau et des tissus mous : fasciite nécrosante		√	√
Saignements dans le cerveau		√	√
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Lésion des os de la mâchoire résultant d'un faible apport sanguin		√	√
Perforation de la vésicule biliaire : trou dans l'organe du système digestif où est entreposée la bile		√	√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver à la température recommandée de 2 à 8 °C. **Ne pas congeler. Ne pas agiter.** Garder la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Zirabev :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 19 octobre 2023