|  |
| --- |
| Dette dokumentet er den godkjente produktinformasjonen for Xtandi. Endringer siden forrige prosedyre som påvirker produktinformasjonen (EMEA/H/C/002639/II/0068/G) er uthevet.  Mer informasjon finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/xtandi> |

**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg myke kapsler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Xtandi 40 mg myke kapsler

Én myk kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Én myk kapsel inneholder 57,8 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, myk.

Hvite til off-white, avlange, myke kapsler (ca. 20 mm x 9 mm) påtrykt “ENZ” med svart blekk på den ene siden.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjon(er)**

Xtandi er indisert:

* som monoterapi eller i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling til behandling av voksne menn med høyrisiko biokjemisk residiverende (BCR) ikke-metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (nmHSPC) som er uegnet for redningsstrålebehandling (se pkt. 5.1).
* i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) (se pkt. 5.1).
* til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) (se pkt. 5.1)
* til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgendeprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1)
* til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaksel.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med enzalutamid skal innledes og overvåkes av spesialister som har erfaring med medisinsk behandling av prostatakreft.

Dosering

Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg myke kapsler) som én enkelt oral dose daglig.

Medisinsk kastrasjon med en luteiniserende hormonfrigjørende hormonanalog (LHRH) skal fortsettes under behandling av pasienter med CRPC eller mHSPC som ikke er kirurgisk kastrert.

Pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC kan behandles med Xtandi med eller uten en LHRH-analog. For pasienter som får Xtandi med eller uten en LHRH-analog, kan behandlingen seponeres dersom PSA ikke er målbar (< 0,2 ng/ml) etter 36 ukers behandling. Behandlingen bør gjenopptas når PSA har økt til ≥ 2,0 ng/ml for pasienter som tidligere har gjennomgått radikal prostatektomi, eller ≥ 5,0 ng/ml for pasienter som tidligere har gjennomgått primær strålebehandling. Hvis PSA er målbar (≥ 0,2 ng/ml) etter 36 ukers behandling, bør behandlingen fortsette (se pkt. 5.1).

Dersom en pasient glemmer å ta Xtandi på det vanlige tidspunktet, skal forskrevet dose tas så tidlig som mulig etter det vanlige tidspunktet. Dersom en pasient glemmer å ta dagens dose, skal behandlingen gjenopptas neste dag med den vanlige daglige dosen.

Dersom en pasient opplever toksisitet ≥ grad 3 eller en utolererbar bivirkning, bør behandlingen stanses i en uke eller til symptomene bedrer seg til ≤ grad 2, og deretter gjenopptas med samme eller lavere dose (120 mg eller 80 mg) hvis tilrådelig.

Bruk samtidig med sterke CYP2C8-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere bør om mulig unngås. Dersom pasienter må bruke en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør dosen av enzalutamid reduseres til 80 mg én gang daglig. Dersom samtidig bruk av den sterke CYP2C8-hemmeren avbrytes, bør dosen av enzalutamid endres tilbake til dosen som ble brukt før initiering av den sterke CYP2C8-hemmeren (se pkt. 4.5).

*Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C). Det har imidlertid blitt observert forlenget halveringstid for enzalutamid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)*.* Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke enzalutamid i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen behandling av voksne menn med CRPC, mHSPC eller høyrisiko BCR nmHSPC.

*Populasjon med svelgevansker/tidligere dysfagi*

Enzalutamid er også tilgjengelig som tabletter (40 mg og 80 mg) for pasienter som har problemer med å svelge store kapsler, eller for pasienter med tidligere dysfagi.

Administrasjonsmåte

Xtandi er for oral bruk. De myke kapslene skal ikke tygges, løses opp eller åpnes, men svelges hele med en tilstrekkelig mengde vann, og kan tas uavhengig av måltid.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide (se pkt. 4.6 og 6.6).

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Risiko for krampeanfall

Bruk av enzalutamid har vært forbundet med krampeanfall (se pkt. 4.8). Beslutningen om å fortsette behandlingen hos pasienter som utvikler krampeanfall, skal tas i hvert enkelt tilfelle.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter som har fått Xtandi (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk tilstand som kan opptre med raskt utviklende symptomer som krampeanfall, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser, med eller uten ledsagende hypertensjon. Diagnosen PRES krever bekreftelse ved hjelp av billeddiagnostikk av hjernen, fortrinnsvis magnetresonanstomografi (MRI). Det anbefales å seponere Xtandi hos pasienter som utvikler PRES.

Sekundære primære maligniteter

Tilfeller av sekundære primære maligniteter er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid i kliniske studier. Hendelsene som ble rapportert hyppigst hos pasienter behandlet med enzalutamid i kliniske fase 3-studier, hyppigere enn placebo, var blærekreft (0,3 %), adenokarsinom i kolon (0,2 %), overgangscellekarsinom (0,2 %) og malignt melanom (0,2 %).

Pasientene bør rådes til å kontakte legen umiddelbart dersom det oppstår tegn til gastrointestinal blødning, makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer under behandling med enzalutamid.

Bruk samtidig med andre legemidler

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre redusert effekt av mange vanlig benyttede legemidler (se eksempler i pkt. 4.5). Ved oppstart av behandling med enzalutamid bør det derfor foretas en gjennomgang av legemidler som brukes samtidig. Bruk av enzalutamid samtidig med legemidler som er sensitive substrater av mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt unngås hvis den terapeutiske effekten av disse har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner.

Bruk samtidig med warfarin- og kumarin-lignende antikoagulantia bør unngås. Dersom Xtandi brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres via CYP2C9 (som warfarin eller acenokumarol), bør International Normalised Ratio (INR) overvåkes ekstra nøye (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da enzalutamid ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Forlenget halveringstid for enzalutamid har blitt observert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, muligens forbundet med økt vevsfordeling. Klinisk relevans for denne observasjonen er ikke kjent. Det forventes imidlertid å ta lengre tid å nå steady state-konsentrasjon, og tiden til maksimal farmakologisk effekt samt tiden til innsetting og nedgang i enzyminduksjonen (se pkt. 4.5) kan øke.

Nylig kardiovaskulær sykdom

Fase III-studiene utelukket pasienter med nylig myokardinfarkt (i løpet av de siste 6 månedene) eller ustabil angina (i de siste 3 månedene), hjertesvikt av NYHA-klasse (*New York Heart Association*) III eller IV unntatt ved en venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) på ≥ 45 %, bradykardi eller ukontrollert hypertensjon. Dette bør tas med i betraktningen dersom Xtandi forskrives til disse pasientene.

Androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter som har en tidligere historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal legene vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsades de pointes, før start av Xtandi.

Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerheten og effekten ved bruk av Xtandi sammen med kjemoterapi har ikke blitt fastslått. Samtidig administrasjon av enzalutamid har ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøs docetaksel (se pkt. 4.5), men en økning i forekomsten av docetaksel‑indusert nøytropeni kan ikke utelukkes.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert ved behandling med enzalutamid.

Pasientene bør informeres om tegn og symptomer på forskrivningstidspunktet og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis tegn og symptomer som tyder på denne reaksjonen opptrer, bør enzalutamid seponeres umiddelbart og hensiktsmessig alternativ behandling bør vurderes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner manifestert som symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, utslett, ansiktsødem, tungeødem, leppeødem eller faryngealt ødem, har blitt observert med enzalutamid (se pkt. 4.8).

Xtandi som monoterapi hos pasienter med høyrisiko BCR mmHSPC

Resultatene fra EMBARK-studien indikerer at Xtandi som monoterapi og i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling ikke er likeverdige behandlingsalternativer hos pasienter med høyrisiko BCR mmHSPC (se pkt. 4.8 og 5.1). Xtandi i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling er det foretrukne behandlingsalternativet, med unntak av tilfellene der tillegg av androgendeprivasjonsbehandling kan føre til uakseptabel toksisitet eller risiko.

Dysfagi relatert til legemiddelform

Det har vært rapporter om pasienter som har hatt problemer med å svelge Xtandi, inkludert rapporter om kvelning. Svelgevansker og hendelser med kvelning ble for det meste rapportert med kapselformuleringen, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse. Pasientene bør rådes til å svelge kapslene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

Hos pasienter som har problemer med å svelge store kapsler eller pasienter med tidligere dysfagi, anbefales det å bruke tablettformuleringen med enzalutamid i stedet.

Hjelpestoffer

Xtandi inneholder 57,8 mg sorbitol (E420) per myk kapsel.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Potensial for at andre legemidler påvirker enzalutamideksponeringen

*CYP2C8-hemmere*

CYP2C8 spiller en viktig rolle i eliminasjonen av enzalutamid og i dannelsen av dets aktive metabolitt. Etter oral administrasjon av den sterke CYP2C8-hemmeren gemfibrozil (600 mg to ganger daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 326 % mens Cmax for enzalutamid ble redusert med 18 %. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC med 77 %, mens Cmax ble redusert med 19 %. Sterke hemmere (f.eks. gemfibrozil) av CYP2C8 må unngås eller brukes med forsiktighet under behandling med enzalutamid. Dersom pasienter må ta en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør enzalutamid-dosen reduseres til 80 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

*CYP3A4-hemmere*

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metaboliseringen av enzalutamid. Etter oral administrasjon av den sterke CYP3A4-hemmeren itrakonazol (200 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 41 % mens Cmax forble uendret. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten, økte AUC med 27 %, mens Cmax også her var uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi blir gitt samtidig med hemmere av CYP3A4.

*CYP2C8- og CYP3A4-induktorer*

Etter oral administrasjon av den moderate CYP2C8- og sterke CYP3A4-induktoren rifampin (600 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, ble AUC for enzalutamid pluss den aktive metabolitten redusert med 37 % mens Cmax forble uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi gis samtidig med induktorer av CYP2C8- eller CYP3A4.

Potensial for at enzalutamid påvirker eksponeringen for andre legemidler

*Enzyminduksjon*

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og det forventes derfor interaksjon med mange vanlige legemidler som er substrater av enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonene kan være betydelig og medføre tap eller reduksjon av klinisk effekt. Det er også risiko for økt dannelse av aktive metabolitter. Enzymer som kan bli indusert omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin-5'‑difosfo‑glukuronosyltransferase (UGT-er – glukuronidkonjugerende enzymer). Noen transportører kan også bli indusert, f.eks. MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*) og det organiske aniontransporterende polypeptidet 1B1 (OATP1B1).

Studier *in vivo* har vist at enzalutamid er en sterk induktor av CYP3A4 og en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19. Administrering av enzalutamid (160 mg én gang daglig) samtidig med enkeltvise, orale doser av sensitive CYP-substrater hos prostatakreftpasienter medførte en reduksjon på 86 % i AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en reduksjon på 56 % i AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % reduksjon i AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). Det er også mulig at UGT1A1 ble indusert. I en klinisk studie av pasienter med metastatisk CRPC viste ikke Xtandi (160 mg én gang daglig) noen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøst administrert docetaksel (75 mg/m2 med infusjon hver 3. uke). AUC for docetaksel ble redusert med 12 % [geometrisk gjennomsnittsforhold (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767, 1,02)], mens Cmax ble redusert med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834, 1,11)].

Det forventes interaksjoner med visse legemidler som elimineres via metabolisme eller aktiv transport. Hvis den terapeutiske effekten har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner, skal disse legemidlene unngås eller brukes med forsiktighet. Risikoen for leverskader etter bruk av paracetamol forventes å være høyere hos pasienter som samtidig behandles med enzyminduktorer.

Grupper av legemidler som kan bli påvirket omfatter, men er ikke begrenset til:

* analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
* antibiotika (f.eks. klaritromycin, doksysyklin)
* kreftlegemidler (f.eks. kabazitaksel)
* antiepileptika (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
* antipsykotika (f.eks. haloperidol)
* antitrombotiske midler (f.eks. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
* betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
* kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
* hjerte-glykosider (f.eks. digoksin)
* kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednisolon)
* antivirale legemidler mot HIV (f.eks. indinavir, ritonavir)
* hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
* immunsuppressiver (f.eks. takrolimus)
* protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol)
* statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
* tyreoideapreparater (f.eks. levotyroksin)

Det fulle induksjonspotensialet til enzalutamid inntreffer muligens ikke før omkring 1 måned etter oppstart av behandlingen, når steady-state plasmakonsentrasjoner for enzalutamid nås, selv om noen induksjonseffekter kan være synlige tidligere. Pasienter som tar legemidler som er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for mulig tap av farmakologiske effekter (eller økte effekter i tilfeller der det dannes aktive metabolitter) under den første måneden av behandling med enzalutamid, og dosejustering bør vurderes ved behov. Som følge av den lange halveringstiden for enzalutamid (5,8 dager, se pkt. 5.2) kan effekten på enzymene vedvare i en måned eller lenger etter seponering av enzalutamid. Det kan være nødvendig med en gradvis nedtrapping av dosen til det samtidige legemidlet ved stans av behandling med enzalutamid.

*CYP1A2- og CYP2C8-substrater*

Enzalutamid (160 mg én gang daglig) førte ikke til noen klinisk relevant endring i AUC eller Cmax for kaffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon økte med 20 %, mens Cmax ble redusert med 18 %. AUC og Cmax for kaffein ble redusert med henholdsvis 11 % og 4 %. Ingen dosejustering er indisert når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med Xtandi.

*P-gp-substrater*

*In vitro*-data tyder på at enzalutamid kan være en hemmer av efflukstransportøren P-gp. En mild hemmende effekt av enzalutamid på P-gp ble observert ved steady state i en studie hos pasienter med prostatakreft som fikk en enkelt oral dose av probe-P-gp-substratet digoksin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administrering etterfulgte minst 55 dager med én daglig dosering av 160 mg enzalutamid). Plasmanivåene av digoksin ble målt ved hjelp av en validert væskekromatografi-tandem massespektrometri-analyse. AUC og Cmax for digoksin økte med henholdsvis 33 % og 17 %. Legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for P-gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin) bør brukes med forsiktighet når de administreres samtidig med Xtandi, og det kan være nødvendig med dosejustering for å opprettholde optimale plasmakonsentrasjoner.

*Interferens med laboratorietest*

Falske forhøyede plasmanivåer av digoksin med kjemiluminescerende mikropartikkel-immunoanalyse (CMIA) har blitt sett hos pasienter behandlet med enzalutamid, uavhengig av om de blir behandlet med digoksin. Derfor bør plasmanivåer av digoksin oppnådd ved CMIA tolkes med forsiktighet og bekreftes av en annen type analyse før det iverksettes noen tiltak med digoksindoser.

*BCRP-substrater*

Ved steady state forårsaket ikke enzalutamid en klinisk betydningsfull endring i eksponering for probe-BCRP-substratet rosuvastatin hos pasienter med prostatakreft som fikk en enkelt oral dose rosuvastatin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administrering etterfulgte minst 55 dager med én daglig dosering på 160 mg enzalutamid). AUC for rosuvastatin gikk ned med 14 %, mens Cmax økte med 6 %. Ingen dosejustering er nødvendig når et BCRP-substrat administreres samtidig med Xtandi.

*MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater*

Basert på *in vitro*-data kan hemming av MRP2 (i tarmen) samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke utelukkes. Teoretisk er det også mulig at disse transportørene induseres, og netto effekt er ennå ikke kjent.

*Legemidler som forlenger QT-intervallet*

Ettersom androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet, må det gjøres en grundig vurdering før samtidig bruk av Xtandi og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet eller legemidler som kan indusere Torsades de pointes, slik som antiarytmiske legemidler klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika, osv. (se pkt. 4.4).

Effekt av mat på eksponeringen for enzalutamid

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringsomfanget for enzalutamid. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til mat.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Fertile kvinner

Det finnes ingen data om bruk av Xtandi ved graviditet hos mennesker, og dette legemidlet skal ikke brukes av fertile kvinner. Dette legemidlet kan forårsake skade på det ufødte barnet eller potensiell spontantabort hvis det brukes av gravide kvinner (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om enzalutamid eller dets metabolitter er til stede i sæd. Kondom er påkrevet under og i 3 måneder etter behandling med enzalutamid dersom pasienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinne. Hvis pasienten har seksuelt samkvem med en fertil kvinne, må det benyttes kondom og en annen form for prevensjon under og i 3 måneder etter behandling. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Enzalutamid er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Amming

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Det er ikke kjent om enzalutamid går over i morsmelk hos mennesker. Enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier viste at enzalutamid påvirket reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder (se pkt. 5.3).

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Xtandi kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det har vært rapportert psykiatriske og nevrologiske virkninger, herunder krampeanfall (se pkt. 4.8). Pasientene bør informeres om den potensielle risikoen for å oppleve en psykiatrisk eller nevrologisk hendelse når de kjører bil eller bruker maskiner. Det er ikke gjennomført noen studier for å vurdere effektene av enzalutamid på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er asteni/fatigue, hetetokter, hypertensjon, frakturer og fall. Andre betydelige bivirkninger omfatter iskemisk hjertesykdom og krampeanfall.

Krampeanfall forekom hos 0,6 % av pasienter behandlet med enzalutamid, 0,1 % av pasienter behandlet med placebo og hos 0,3 % av pasienter behandlet med bikalutamid.

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid (se pkt. 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom har blitt rapportert ved behandling med enzalutamid (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble observert i kliniske studier er oppført nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe blir bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger identifisert i kontrollerte kliniske studier og etter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA organklassesystem** | **Bivirkning og frekvens** |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Mindre vanlige: leukopeni, nøytropeni  Ikke kjent\*: trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Ikke kjent\*: ansiktsødem, tungeødem, leppeødem, faryngealt ødem |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Ikke kjent\*: nedsatt appetitt |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige: angst  Mindre vanlige: visuell hallusinasjon |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige: hodepine, nedsatt hukommelse, amnesi, oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, rastløse ben (RLS), kognitiv forstyrrelse  Mindre vanlige: krampeanfall¥  Ikke kjent\*: posterior reversibelt encefalopati-syndrom |
| Hjertesykdommer | Vanlige: iskemisk hjertesykdom†  Ikke kjent\*: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| Karsykdommer | Svært vanlige: hetetokter, hypertensjon |
| Gastrointestinale sykdommer | Ikke kjent\*: dysfagi∞, kvalme, oppkast, diaré |
| Sykdommer i lever og galleveier | Mindre vanlige: økte leverenzymer |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige: tørr hud, pruritus  Ikke kjent\*: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, hudutslett |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige: frakturer‡  Ikke kjent\*: myalgi, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggsmerter |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Vanlige: gynekomasti, brystvortesmerter#, ømhet i brystene# |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige: asteni/fatigue |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Svært vanlige: fall |

\* Spontane rapporter etter markedsføring.

¥ Evaluert ut fra smale SMQ-er for "Kramper", inklusive krampe, grand mal-anfall, komplekse partielle anfall, partielle anfall og status epilepticus. Dette omfatter sjeldne tilfeller av krampeanfall med komplikasjoner som medfører død.

† Evaluert ut fra smale SMQ-er for "Myokardinfarkt" og "Annen iskemisk hjertesykdom", inklusive følgende foretrukne termer observert hos minst to pasienter i randomiserte placebokontrollerte fase 3-studier: angina pectoris, koronararteriesykdom, myokardinfarkt, akutt myokardinfarkt, akutt koronarsyndrom, ustabil angina, myokardiskemi og arteriosklerose i koronararterien.

‡ Omfatter alle foretrukne termer med ordet "fraktur" i skjelett.

# Bivirkninger for enzalutamid som monoterapi

∞ Det har vært rapporter om dysfagi, inkludert rapporter om kvelning. Begge hendelsene har for det meste vært rapportert med kapselformuleringen, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Krampeanfall*I kontrollerte kliniske studier fikk 31 (0,6 %) av 5 110 pasienter behandlet med daglig dose på 160 mg enzalutamid krampeanfall. Fire pasienter (0,1 %) som fikk placebo og én pasient (0,3 %) som fikk bikalutamid fikk krampeanfall. Dose ser ut til å være en viktig prediktor for risikoen for krampeanfall, i henhold til prekliniske data og data fra en doseeskaleringsstudie. I de kontrollerte kliniske studiene ble pasienter med tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall utelukket.

I enkelt-arm-studien 9785-CL-0403 (UPWARD) for å undersøke forekomsten av krampeanfall hos pasienter med predisponerende faktorer for krampeanfall (hvorav 1,6 % hadde krampeanfall i anamnesen), opplevde 8 av 366 (2,2 %) pasienter som ble behandlet med enzalutamid, et krampeanfall. Median behandlingsvarighet var 9,3 måneder.

Det er ikke kjent hvilken mekanisme i enzalutamid som senker terskelen for krampeanfall, men det kan være relatert til data fra *in vitro*-studier som viser at enzalutamid og dets aktive metabolitt bindes til og kan hemme aktiviteten til den GABA-styrte kloridkanalen.

*Iskemisk hjertesykdom*

I kliniske randomiserte placebokontrollerte studier forekom iskemisk hjertesykdom hos 3,5 % av pasientene som ble behandlet med enzalutamid og ADT, sammenlignet med 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og ADT. Fjorten (0,4 %) av pasientene som ble behandlet med enzalutamid og ADT, og 3 (0,1 %) av pasientene som ble behandlet med placebo og ADT, fikk en hendelse med iskemisk hjertesykdom som førte til død.

I EMBARK-studien forekom iskemisk hjertesykdom hos 5,4 % av pasientene behandlet med enzalutamid og leuprolid og 9 % av pasientene behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ingen av pasientene behandlet med enzalutamid og leuprolid og én (0,3 %) pasient behandlet med enzalutamid som monoterapi hadde en hendelse med iskemisk hjertesykdom som førte til død.

*Gynekomasti*

I EMBARK-studien ble gynekomasti (alle grader) observert hos 29 av 353 pasienter (8,2 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 159 av 354 pasienter (44,9 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Gynekomasti grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og ble observert hos 3 pasienter (0,8 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi.

*Brystvortesmerter*

I EMBARK-studien ble brystvortesmerter (alle grader) observert hos 11 av 353 pasienter (3,1 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 54 av 354 pasienter (15,3 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Brystvortesmerter grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid eller med enzalutamid som monoterapi.

*Ømhet i brystene*

I EMBARK-studien ble ømhet i brystene (alle grader) observert hos 5 av 353 pasienter (1,4 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 51 av 354 pasienter (14,4 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ømhet i brystene grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid eller med enzalutamid som monoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MGQyZDpmNzU2ZGYzODkyYTZkYzViODkyYThlMTYwNTYwNmVjNTlhYmMzODk1NThmNjM5NDk2MDcyZDNkZmI2ODU2MWFiOnA6RjpO).

**4.9 Overdosering**

Det finnes ingen antidot for enzalutamid. I tilfelle av overdose bør behandlingen med enzalutamid stanses og generell støttende behandling igangsettes, der det tas hensyn til halveringstiden på 5,8 dager. Pasientene kan ha forhøyet risiko for krampeanfall etter en overdose.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonantagonister og beslektede substanser, antiandrogener, ATC-kode: L02BB04.

Virkningsmekanisme

Det er kjent at prostatakreft er androgensensitiv og responderer på hemming av androgenreseptorsignaleringen. Til tross for lave eller udetekterbare nivåer av androgen i serum, fortsetter androgenreseptorsignaleringen å fremme sykdomsprogresjonen. Stimulering av kreftcellenes vekst via androgenreseptoren krever nukleær lokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, som blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, og hemmer dermed nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakreftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon. I prekliniske studier mangler enzalutamid androgenreseptor-agonistaktivitet.

Farmakodynamiske effekter

I en klinisk fase III-studie (AFFIRM) av pasienter med manglende respons på tidligere kjemoterapi med docetaksel, opplevde 54 % av pasientene som ble behandlet med enzalutamid, mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo, minst 50 % reduksjon i PSA-nivået fra baseline.

I en annen klinisk fase III-studie (PREVAIL) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % mot 3,5 % (differanse = 74,5 %, p < 0,0001).

I en klinisk fase II-studie (TERRAIN) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk bikalutamid, 82,1 % mot 20,9 % (differanse = 61,2 %, p < 0,0001).

I en enkeltarmstudie (9785-CL-0410) med pasienter som tidligere hadde fått minst 24 ukers behandling med abirateron (pluss prednison), hadde 22,4 % en reduksjon i PSA-nivå på ≥ 50 % sammenlignet med baseline. Ifølge tidligere kjemoterapihistorikk var andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon i PSA-nivå 22,1 % og 23,2 % for henholdsvis pasientgruppene uten tidligere kjemoterapi og med tidligere kjemoterapi.

I den kliniske studien MDV3100-09 (STRIVE) av ikke-metastatisk og metastatisk CRPC hadde pasientene som fikk enzalutamid, signifikant høyere total bekreftet PSA-responsrate (definert som en reduksjon på ≥ 50 % i forhold til baseline), sammenlignet med pasienter som fikk bikalutamid, 81,3 % mot 31,3 % (differanse = 50,0 %, p < 0,0001).

I den kliniske studien MDV3100-14 (PROSPER) av ikke-metastatisk CRPC hadde pasientene som fikk enzalutamid, en signifikant høyere bekreftet PSA-responsrate (definert som en reduksjon på ≥ 50 % i forhold til baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 76,3 % mot 2,4 % (differanse = 73,9 %, p < 0,0001).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til enzalutamid ble fastslått i tre randomiserte, placebokontrollerte kliniske multisenterstudier i fase III [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] av pasienter med progressiv prostatakreft med sykdomsprogresjon ved androgendeprivasjonsbehandling [LHRH-analog eller etter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studien innmeldte kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC, mens AFFIRM-studien innmeldte pasienter med metastatisk CRPC som hadde fått docetaksel tidligere, og PROSPER-studien innmeldte pasienter med ikke-metastatisk CRPC. Effekten hos pasienter med mHSPC ble fastslått i en randomisert, placebokontrollert klinisk multisenterstudie i fase 3 [9785‑CL‑0335 (ARCHES)]. En annen randomisert, placebokontrollert klinisk multisenterstudie i fase III [MDV3100-13 (EMBARK)] fastslo effekten hos pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC. Alle pasienter ble behandlet med en LHRH‑analog eller gjennomgikk bilateral orkiektomi, med mindre annet er angitt.

I armene med aktiv behandling ble Xtandi administrert oralt med en dose på 160 mg daglig. I de fem kliniske studiene (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fikk pasienter placebo i kontrollarmen, og pasientene var ikke pålagt å ta prednison.

Endringer i PSA-serumkonsentrasjon kan i seg selv ikke alltid forutsi klinisk nytte. Derfor ble det i de fem studiene anbefalt at pasientene fortsatte på studiebehandlingen til avbrudd- eller seponeringskriteriene var oppfylt, som angitt nedenfor, for hver studie.

*MDV3100-13 (EMBARK)-studien (pasienter med høyrisiko BCR ikke-metastatisk HSPC)*

EMBARK-studien inkluderte 1068 pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC som ble randomisert 1:1:1 til å få behandling med enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig samtidig med ADT (N = 355), enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig som åpen monoterapi (N = 355), eller placebo oralt én gang daglig samtidig med ADT (N = 358) (ADT definert som leuprolid). Alle pasientene hadde tidligere hatt en behandlingsplan med radikal prostatektomi eller strålebehandling (inkludert brakyterapi) eller begge deler, med kurativ hensikt. Pasientene måtte ha bekreftet ikke-metastatisk sykdom ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) og høyrisiko biokjemisk residiv (definert ved en PSA-doblingstid ≤ 9 måneder). Pasientene måtte også ha PSA-verdier ≥ 1 ng/ml hvis de hadde tidligere radikal prostatektomi (med eller uten strålebehandling) som primærbehandling for prostatakreft, eller PSA-verdier på minst 2 ng/ml over nadir hvis de bare hadde tidligere strålebehandling. Pasienter som hadde en tidligere prostatektomi og var egnede kandidater for redningsstrålebehandling som bestemt av utprøveren, ble ekskludert fra studien.

Pasientene ble stratifisert etter PSA-screening (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA-doblingstid (≤ 3 måneder vs. > 3 måneder til ≤ 9 måneder) og tidligere hormonbehandling (tidligere hormonbehandling vs. ingen tidligere hormonbehandling). For pasienter med ikke målbare PSA-verdier (< 0,2 ng/ml) ved uke 36, ble behandlingen seponert ved uke 37 og deretter gjenopptatt når PSA-verdiene økte til ≥ 2,0 ng/ml for pasienter med tidligere prostatektomi eller ≥ 5,0 ng/ml for pasienter uten forutgående prostatektomi. For pasienter med målbare PSA-verdier ved uke 36 (≥ 0,2 ng/ml), fortsatte behandlingen uten avbrudd inntil kriteriene for permanent seponering av behandling var oppfylt. Behandlingen ble permanent seponert når utvikling av radiografisk progresjon ble bekreftet ved sentral vurdering etter den første lokale avlesningen.

De demografiske karakteristikkene og karakteristikkene ved baseline var godt balansert mellom de tre behandlingsgruppene. Den generelle medianalderen ved randomisering var 69 år (intervall: 49,0–93,0). De fleste pasientene i den totale populasjonen var av europeisk avstamning (83,2 %), 7,3 % var asiater og 4,4 % var av afrikansk opprinnelse. Median tid til dobling av PSA var 4,9 måneder. Syttifire prosent av pasientene hadde tidligere en behandlingsplan med radikal prostatektomi, 75 % av pasientene hadde tidligere behandling med strålebehandling (inkludert brakyterapi), og 49 % av pasientene hadde tidligere behandling med begge deler. Trettito prosent av pasientene hadde en Gleason-skår på ≥ 8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-ytelsesskår) var 0 for 92 % av pasientene og 1 for 8 % av pasientene ved inklusjon i studien.

Metastasefri overlevelse (MFS) hos pasienter randomisert til å få enzalutamid og ADT sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo og ADT var det primære endepunktet. Metastasefri overlevelse var definert som tiden fra randomisering til radiografisk progresjon eller død i studien, avhengig av hva som inntraff først.

De multiplisitetstestede sekundære endepunktene som ble vurdert, var tid til PSA-progresjon, tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling og total overlevelse. Et annet multiplisitetstestet sekundært endepunkt var MFS hos pasienter randomisert til å få enzalutamid som monoterapi sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo og ADT.

Enzalutamid og ADT, og som monoterapi, viste en statistisk signifikant forbedring i MFS sammenlignet med placebo og ADT. Viktige effektresultater er presentert i tabell 2.

**Tabell 2: Sammendrag av effekt hos pasienter behandlet med enten enzalutamid og ADT, placebo og ADT eller enzalutamid som monoterapi, i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**

|  | **Enzalutamid og  ADT (N = 355)** | **Placebo og**  **ADT (N = 358)** | **Enzalutamid som monoterapi (N = 355)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Metastasefri overlevelse1** | | |  |
| Antall hendelser (%)*2* | 45 (12,7) | 92 (25,7) | 63 (17,7) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (85,1; NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,42 (0,30; 0,61) | -- | 0,63 (0,46; 0,87) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p = 0,0049 |
| **Tid til PSA-progresjon6** | | | |
| Antall hendelser (%)*2* | 8 (2,3) | 93 (26,0) | 37 (10,4) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,07 (0,03; 0,14) | -- | 0,33 (0,23; 0,49) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Tid til oppstart av ny antineoplastisk behandling** | | | |
| Antall hendelser (%)*7* | 58 (16,3) | 140 (39,1) | 84 (23,7) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | 76,2 (71,3; NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,36 (0,26; 0,49) | -- | 0,54 (0,41; 0,71) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Total overlevelse8** | | | |
| Antall hendelser (%) | 33 (9,3) | 55 (15,4) | 42 (11,8) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,59 (0,38; 0,91) | -- | 0,78 (0,52; 1,17) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p = 0,0153*9* | -- | p = 0,2304*9* |

NR = ikke nådd.

1. Median oppfølgingstid på 61 måneder.

2. Basert på den tidligste medvirkende hendelsen (radiografisk progresjon eller død).

3. Basert på Kaplan-Meier-estimater.

4. Risikoforhold er basert på en Cox-regresjonsmodell stratifisert etter PSA-screening, PSA-doblingstid og tidligere hormonbehandling.

5. Tosidig p-verdi er basert på en stratifisert log-rank test etterPSA-screening, PSA-doblingstid og tidligere hormonbehandling.

6. Basert på PSA-progresjon i samsvar med kriterier for Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.

7. Basert på den første bruken av antineoplastisk behandling for prostatakreft etter baseline.

8. Basert på en forhåndsspesifisert midlertidig analyse med cutoff-dato for data 31. januar 2023 og en median oppfølgingstid på 65 måneder.

9. Resultatet oppfylte ikke det forhåndsspesifiserte tosidige signifikansnivået på p ≤ 0,0001.



Måned

Ant. personer

Behandling

Enzalutamid + ADT

Placebo + ADT

Stratifisert log-rank test: p = < 0,0001

Stratifisert risikoforhold (95 % KI): 0,424 (0,296, 0,607)

Metastasefri overlevelse (%)

Enzalutamid + ADT:

Utsatte pasienter

Utsatte pasienter

Placebo + ADT:

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for MFS i behandlingsarmene med enzalutamid og ADT vs. placebo og ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**



Måned

Ant. personer

Behandling

Enzalutamid monoterapi

Placebo + ADT

Stratifisert log-rank test: p = 0,0049

Stratifisert risikoforhold (95 % KI): 0,631 (0,456, 0,871)

Metastasefri overlevelse (%)

Enzalutamid monoterapi:

Utsatte pasienter

Utsatte pasienter

Placebo + ADT:

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for MFS i behandlingsarmene med enzalutamid som monoterapi vs. placebo og ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**

Etter administrering av ADT som enzalutamid og ADT, eller placebo og ADT sank testosteronnivået raskt til kastratnivå og forble lavt inntil behandlingsavbrudd etter 37 uker. Etter avbruddet steg testosteronnivået gradvis til nesten baselinenivå. Ved ny behandlingsstart falt det igjen til kastratnivå. I armen med enzalutamid som monoterapi økte testosteronnivået etter behandlingsstart og gikk tilbake til baselinenivået ved behandlingsavbrudd. Det økte igjen etter at behandling med enzalutamid ble startet på nytt.

9785‑CL‑0335 (ARCHES)‑studien (pasienter med metastatisk HSPC)

I ARCHES‑studienble det innmeldt 1150 pasienter med mHSPC som ble randomisert 1:1 og fikk behandling med enten enzalutamid og ADT eller placebo og ADT (ADT er definert som LHRH‑analog eller bilateral orkiektomi). Pasientene ble behandlet med 160 mg enzalutamid én gang daglig (N = 574) eller placebo (N = 576).

Pasienter med metastatisk prostatakreft påvist ved positiv benskanning (for bensykdom) eller metastatiske lesjoner på CT- eller MR-skanning (for bløtvev) kunne delta. Pasienter med sykdomsspredning til kun regionale lymfeknuter i bekkenet kunne ikke delta.   
Pasientene kunne få opptil 6 sykluser med docetakselbehandling dersom den siste behandlingen ble fullført innen 2 måneder etter dag 1 og det ikke var tegn til sykdomsprogresjon under eller etter docetakselbehandlingen. Pasienter ble utelukket ved kjent eller mistenkt metastase til hjernen eller aktiv leptomeningeal sykdom eller ved en historie med krampeanfall eller en tilstand som kan predisponere for krampeanfall.

De demografiske kjennetegnene samt kjennetegnene ved baseline var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Medianalder ved randomisering var 70 år i begge behandlingsgrupper. De fleste av pasientene i studien var av europeisk avstamning (80,5 %); 13,5 % var asiater, og 1,4 % var av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge. The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG‑ytelsesskår) var 0 for 78 % av pasientene og 1 for 22 % av pasientene ved studiens start. Pasientene ble stratifisert ut fra lavt eller høyt sykdomsvolum og tidligere behandling med docetaksel for prostatakreft. Trettisju prosent av pasientene hadde lavt sykdomsvolum, og 63 % av pasientene hadde høyt sykdomsvolum. Åttito prosent av pasientene hadde ikke fått tidligere behandling med docetaksel, 2 % hadde fått 1­–5 sykluser, og 16 % hadde fått 6 tidligere sykluser. Samtidig docetakselbehandling var ikke tillatt.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) basert på en uavhengig sentral vurdering var det primære endepunktet definert som tiden fra randomisering til tidligste objektive bevis på radiografisk sykdomsprogresjon eller død (uansett årsak, fra randomiseringstidspunktet til 24 uker fra seponering av studiemedisin), avhengig av hva som inntraff først.

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 61 % med hensyn til risiko for en rPFS‑hendelse, sammenlignet med placebo [HR = 0,39 (95 % KI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Konsistente rPFS-resultater ble observert hos pasienter med høyt eller lavt sykdomsvolum og pasienter med og uten tidligere docetakselbehandling. Mediantid til en rPFS‑hendelse ble ikke nådd i enzalutamidarmen og var 19,0 måneder (95 % KI: 16,6; 22,2) i placeboarmen.

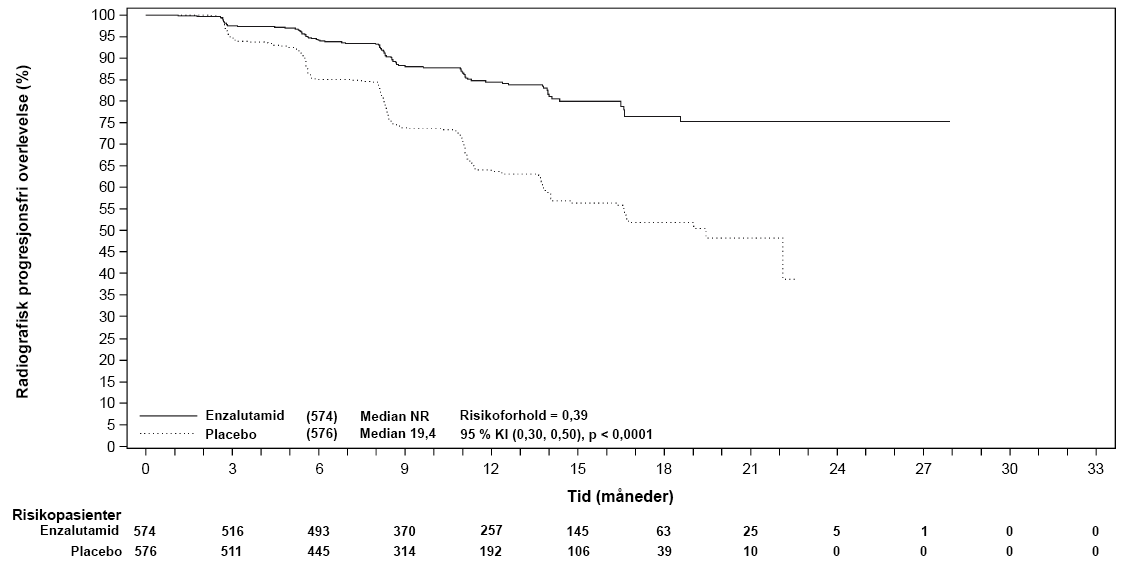
**Tabell 3: Sammendrag av effektresultater for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

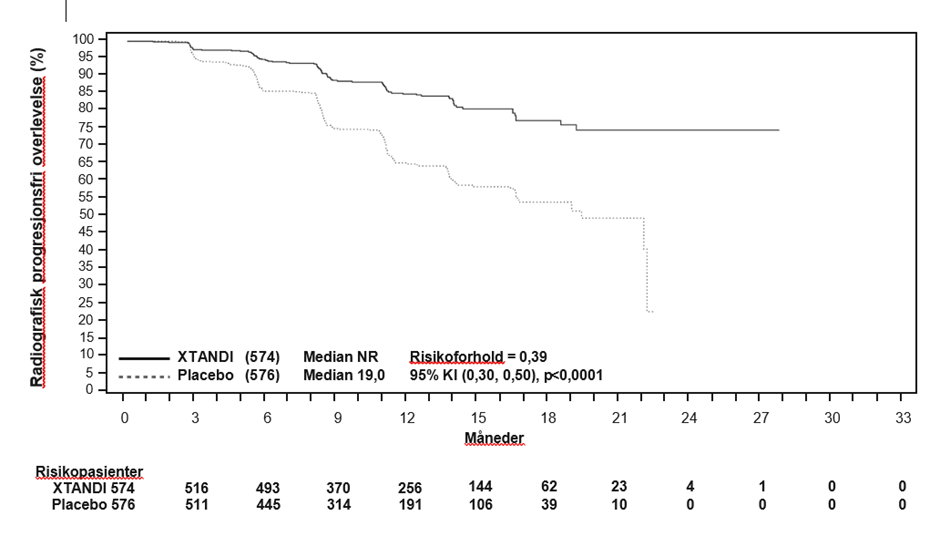
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid og ADT (N = 574)** | **Placebo og ADT (N = 576)** |
| **Radiografisk progresjonsfri overlevelse** | | |
| Antall hendelser (%) | 91 (15,9) | 201 (34,9) |
| Median, måneder (95 % KI)*1* | NR | 19,0 (16,6; 22,2) |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,39 (0,30; 0,50) | |
| P‑verdi*2* | p < 0,0001 | |

NR = Ikke nådd.

1. Beregnet ved bruk av Brookmeyer og Crowley‑metoden.

2. Stratifisert ved sykdomsvolum (lavt vs. høyt) og bruk av docetaksel i forkant (ja eller nei).

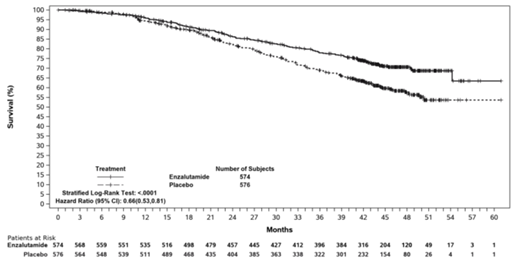




**Figur 3: Kaplan‑Meier‑kurve for rPFS i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

Viktige sekundære endepunkter som ble vurdert i studien, inkluderte tid til PSA-progresjon, tid til oppstart av ny antineoplastisk behandling, ikke målbar PSA-rate (nedgang til < 0,2 µg/l) og objektiv responsrate (RECIST 1.1 basert på uavhengig vurdering). Det ble observert statistisk signifikante bedringer hos pasienter som fikk behandling med enzalutamid sammenlignet med placebo for alle disse sekundære endepunktene.

Et annet viktig sekundært endepunkt som ble vurdert i studien, var total overlevelse. Ved den pre-spesifiserte endelige analysen for total overlevelse, utført da 356 dødsfall var observert, ble det vist en statistisk signifikant reduksjon på 34 % i risikoen for død i gruppen randomisert til å motta enzalutamid sammenlignet med gruppen randomisert til å motta placebo [HR = 0,66, (95 % KI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Mediantiden for total overlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Estimert median oppfølgingstid for alle pasienter var 44,6 måneder (se figur 4).



**Måneder**

**Behandling**

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Antall pasienter**

**Overlevelse (%)**

**Stratifisert log-rank test: <0,0001**

**Risikoforhold (95 % KI): 0.66(0.53,0.81)**

Risikopasienter

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Figur 4: Kaplan‑Meier‑kurver for total overlevelse i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

*MDV3100-14 (PROSPER)-studien (pasienter med ikke-metastatisk CRPC)*

I PROSPER-studien ble der vervet 1401 pasienter med asymptomatisk, høyrisiko ikke-metastatisk CRPC som fortsatte på androgendeprivasjonsbehandling (ADT; definert som LHRH-analog eller tidligere bilateral orkiektomi). Pasientene måtte ha en PSA-fordoblingstid ≤ 10 måneder, PSA ≥ 2 ng/ml og bekreftet ikke-metastatisk sykdom ved blindet uavhengig sentral radiologisk vurdering (BICR).

Pasienter med en historie med mild til moderat hjertesvikt (NYHA-klasse I eller II), og pasienter som tok legemidler som er forbundet med senking av anfallsterskelen, kunne delta. Pasienter ble utelukket ved en tidligere historie med krampeanfall, en tilstand som kunne gjøre dem disponert for krampeanfall, eller visse tidligere behandlinger mot prostatakreft (dvs. kjemoterapi, ketoconazol, abirateronacetat, aminoglutetimid og/eller enzalutamid).

Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 933) eller placebo (N = 468). Pasientene ble stratifisert ut fra det prostataspesifikke antigenets (PSA) fordoblingstid (PSADT) (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder) og bruk av substanser målrettet mot benvev (ja eller nei).

De demografiske kjennetegnene samt kjennetegnene ved baseline var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalder ved randomisering var 74 år i enzalutamidarmen og 73 år i placeboarmen. De fleste av pasientene (omkring 71 %) i studien var av europeisk avstamning; 16 % var asiater, og 2 % var av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge. Åttien prosent (81 %) av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 0, og 19 % av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 1.

Det primære endepunktet var metastasefri overlevelse (MFS), definert som tiden fra randomisering til radiografisk progresjon, eller død innen 112 dager etter avsluttet behandling uten bevis på radiografisk progresjon, uavhengig av hva som inntraff først. De viktigste sekundære endepunktene som ble vurdert i studien, var tid til PSA-progresjon, tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling (TTA), total overlevelse (OS). Ytterligere sekundære endepunkter var tid til første bruk av cytotoksisk kjemoterapi og kjemoterapifri overlevelse. Se resultater under (tabell 4).

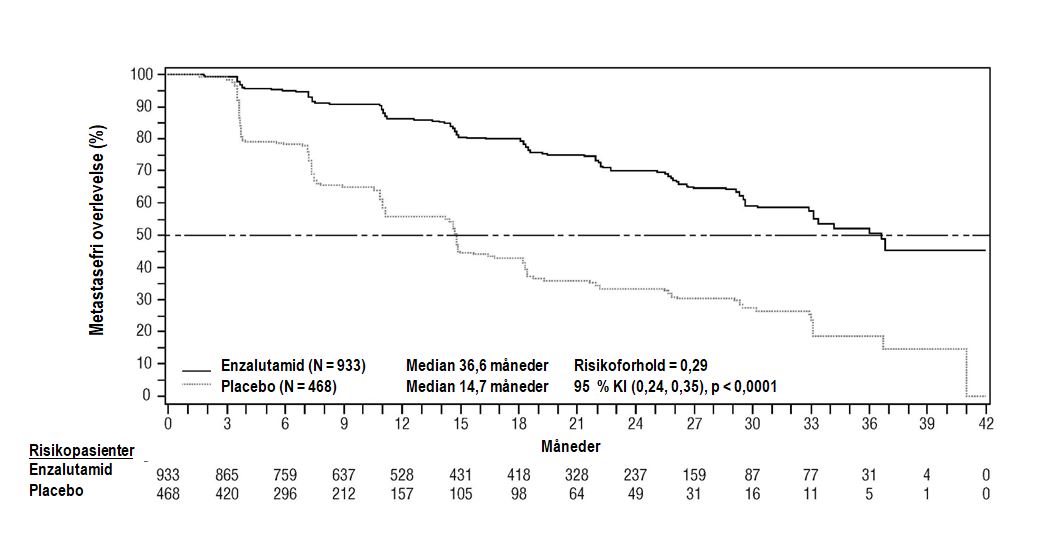
Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 71 % i den relative risikoen for radiografisk progresjon eller død sammenlignet med placebo [HR = 0,29 (95 % KI: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. Median MFS var 36,6 måneder (95 % KI: 33,1, NR) i enzalutamidarmen mot 14,7 måneder (95 % KI: 14,2, 15,0) i placeboarmen. Konsistente MFS-resultater ble også observert i alle forhåndsspesifiserte undergrupper av pasienter, inklusive PSADT (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder), demografisk område (Nord-Amerika, Europa, resten av verden), alder (< 75 eller ≥ 75), bruk av en tidligere substans målrettet mot benvev (ja eller nei) (se figur 5).

Tabell 4: Sammendrag av effektresultater i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid (N = 933)** | | **Placebo (N = 468)** |
| **Primært endepunkt** | | | |
| **Metastasefri overlevelse** | | | |
| Antall hendelser ( %) | 219 (23,5) | | 228 (48,7) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | 36,6 (33,1, NR) | | 14,7 (14,2, 15,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | 0,29 (0,24, 0,35) | | |
| P-verdi3 | p < 0,0001 | | |
| **Viktigste sekundære effektendepunkter** | | | |
| **Total overlevelse*4*** | | | |
| Antall hendelser (%) | | 288 (30,9) | 178 (38,0) |
| Median, måneder (95 % KI)*1* | | 67,0 (64,0, NR) | 56,3 (54,4, 63,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | | 0,734 (0,608, 0,885) | |
| P-verdi*3* | | p = 0,0011 | |
| **Tid til PSA-progresjon** | | | |
| Antall hendelser ( %) | 208 (22,3) | | 324 (69,2) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | 37,2 (33,1, NR) | | 3,9 (3,8, 4,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | 0,07 (0,05, 0,08) | | |
| P-verdi3 | p < 0,0001 | | |
| **Tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling** | | | |
| Antall hendelser ( %) | 142 (15,2) | | 226 (48,3) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | 39,6 (37,7, NR) | | 17,7 (16,2, 19,7) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | 0,21 (0,17, 0,26) | | |
| P-verdi3 | p < 0,0001 | | |

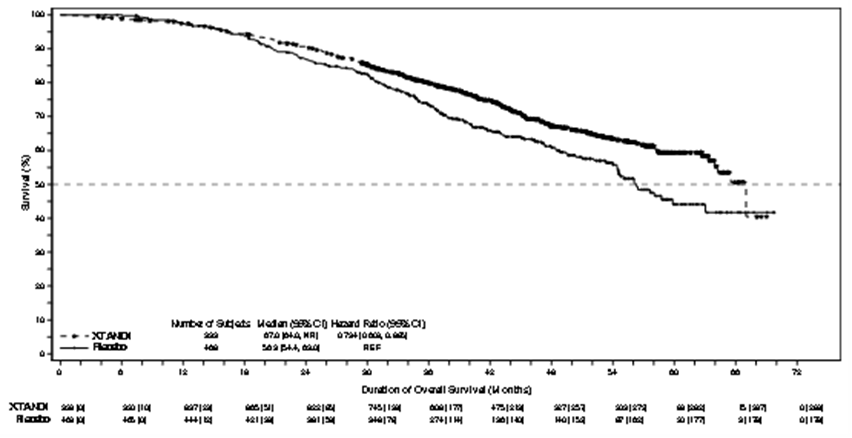
NR = Ikke nådd.

1. Basert på Kaplan-Meier-estimater.
2. HR er basert på en Cox-regresjonsmodell (med behandling som eneste kovariat) stratifisert etter fordoblingstid for PSA og tidligere eller samtidig bruk av en substans målrettet mot benvev. HR står i forhold til placebo med < 1 i favør av enzalutamid.
3. P-verdien er basert på en stratifisert log-rank test ved tiden for dobling av PSA (< 6 måneder, ≥ 6 måneder) og tidligere eller samtidig bruk av en substans målrettet mot benvev (ja, nei).
4. Basert på en forhåndsspesifisert interimanalyse med cutoff-dato for data 15. oktober 2019.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

Ved den endelige analysen av total overlevelse, som ble utført da det var observert 466 dødsfall, ble det påvist en statistisk signifikant bedring i total overlevelse hos pasienter som var randomisert til å motta enzalutamid, sammenlignet med pasienter som var randomisert til å motta placebo, med en 26,6 % reduksjon i risikoen for dødsfall [risikoforhold (HR) = 0,734, (95 % KI: 0,608, 0,885), p = 0,0011] (se figur 6). Median oppfølgingstid var 48,6 og 47,2 måneder for henholdsvis enzalutamidgruppen og placebogruppen. Trettitre % av pasientene behandlet med enzalutamid og 65 % av pasientene behandlet med placebo fikk minst én påfølgende antineoplastisk behandling som kan forlenge total overlevelse.



Overlevelse (%)

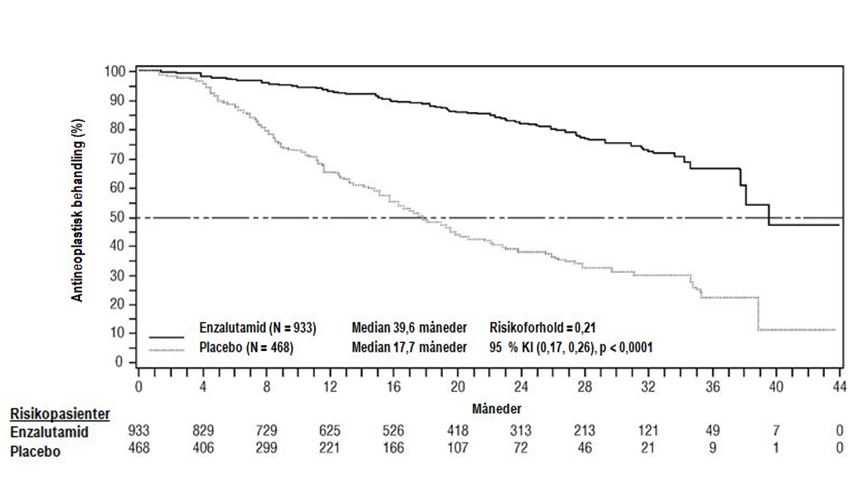
Antall pasienter Median (95% KI) Risikoforhold (95% KI)

Varighet av total overlevelse (måneder)

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)**

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 93 % i relativ risiko for PSA-progresjon sammenlignet med placebo [HR = 0,07 (95 % KI: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Mediantid til PSA-progresjon var 37,2 måneder (95 % KI: 33,1, NR) i enzalutamidarmen mot 3,9 måneder (95 % KI: 3,8, 4,0) i placeboarmen.

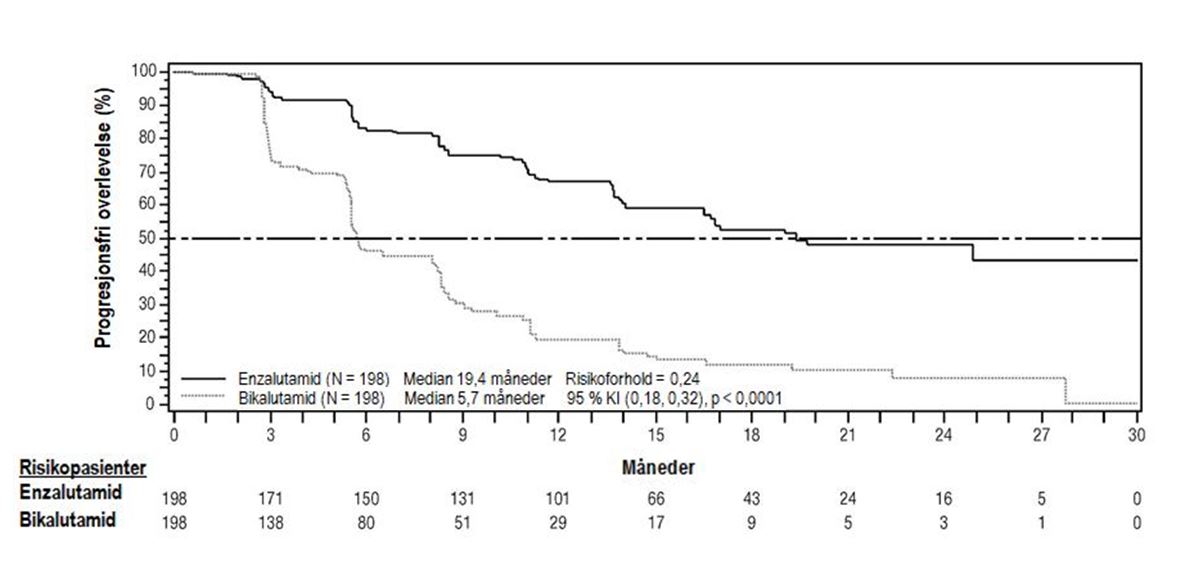
Enzalutamid viste en statistisk signifikant tidsforsinkelse til første bruk av ny antineoplastisk behandling sammenlignet med placebo [HR = 0,21 (95 % KI: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Mediantid til første bruk av ny antineoplastisk behandling var 39,6 måneder (95 % KI: 37,7, NR) i enzalutamidarmen mot 17,7 måneder (95 % KI: 16,2, 19,7) i placeboarmen (se figur 7).



Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

*MDV3100-09 (STRIVE)-studien (kjemoterapi-naive pasienter med ikke-metastatisk/metastatisk CRPC)*

STRIVE-studien innmeldte 396 pasienter med ikke-metastatisk eller metastatisk CRPC som hadde serologisk eller radiografisk sykdomsprogresjon til tross for primær androgendeprivasjonsbehandling, som ble randomisert til å få enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 198) eller bikalutamid i en dose på 50 mg en gang daglig (N = 198). Det primære endepunktet var PFS, definert som tiden fra randomisering til tidligste objektive bevis på radiografisk progresjon, PSA-progresjon, eller død under studien. Median PFS var 19,4 måneder (95 % KI: 16,5, ikke nådd) i enzalutamidgruppen mot 5,7 måneder (95 % KI: 5,6, 8,1) i bikalutamidgruppen [HR = 0,24 (95 % KI: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. Det ble observert en konsistent nytte av enzalutamid fremfor bikalutamid på PFS i alle de forhåndsspesifiserte pasientundergruppene. I den ikke-metastatiske undergruppen (N = 139) hadde til sammen 19 av de 70 (27,1 %) pasientene som ble behandlet med enzalutamid, og 49 av de 69 (71,0 %) pasientene som ble behandlet med bikalutamid, PFS-hendelser (til sammen 68 hendelser). Risikoforholdet var 0,24 (95 % KI: 0,14, 0,42), og mediantid til en PFS-hendelse ble ikke nådd i enzalutamidgruppen, mot 8,6 måneder i bikalutamidgruppen (se figur 8).



Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse i STRIVE-studien (intent-to-treat-analyse)

*9785-CL-0222 (TERRAIN)-studien (kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC)*

TERRAIN-studien innmeldte 375 kjemo- og antiandrogenterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC som ble randomisert til å få enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 184) eller bikalutamid i en dose på 50 mg en gang daglig (N = 191). Median PFS var 15,7 måneder for pasienter på enzalutamid mot 5,8 måneder for pasienter på bikalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Progresjonsfri overlevelse var definert som objektive bevis på radiografisk sykdomsprogresjon ved uavhengig sentral undersøkelse, skjelettrelaterte hendelser, igangsetting av ny antineoplastisk behandling eller død, uansett årsak, avhengig av hva som inntraff først. Det ble observert konsistent PFS-nytte i alle de forhåndsspesifiserte pasientundergruppene.

*MDV3100-03-studien (PREVAIL) (kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC)*

Til sammen1717 asymptomatiske eller mildt symptomatiske kjemoterapi-naive pasienter ble randomisert 1:1 for å få enten enzalutamid peroralt med en dose på 160 mg én gang daglig (N = 872) eller placebo peroralt én gang daglig (N = 845). Pasienter med visceral sykdom, pasienter med en anamnese med mild til moderat hjertesvikt (NYHA klasse I eller II) og pasienter som tok legemidler forbundet med reduksjon av terskelen for krampeanfall, fikk delta i studien. Pasienter med en tidligere anamnese med krampeanfall eller en tilstand som kunne disponere for krampeanfall, og pasienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatakreft, ble utelukket fra studien. Studiebehandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon (tegn på radiografisk progresjon, en skjelettrelatert hendelse eller klinisk progresjon) og start av enten cytotoksisk kjemoterapi eller et studielegemiddel, eller til uakseptabel toksisitet.

Pasientdemografien og sykdomskjennetegn ved baseline var balansert mellom behandlingsarmene. Medianalder var 71 år (område 42-93), og rasefordelingen var 77 % av europeisk avstamning, 10 % asiatiske, 2 % av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge og 11 % andre eller med ukjent rase. Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 0, og 32 % av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 1. Smertevurderingen ved baseline var 0–1 (asymptomatiske) hos 67 % av pasientene og 2–3 (mildt symptomatiske) hos 32 % av pasientene, som definert av kortformen av Brief Pain Inventory (verste smerte de siste 24 timene på en skala fra 0 til 10). Ca. 45 % av pasientene hadde målbar bløtvevssykdom ved studiestart, og 12 % av pasientene hadde viscerale metastaser (lunge og/eller lever).

Ko-primære effektendepunkter var total overlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de ko-primære endepunktene ble nytten også vurdert ved å bruke tid til start av cytotoksisk kjemoterapi, beste samlede bløtvevsrespons, tid til første skjelettrelaterte hendelse, PSA-respons (≥ 50 % reduksjon fra baseline), tid til PSA-progresjon og tid til total skårdegradering for FACT-P.

Radiografisk progresjon ble vurdert ved bruk av sekvensielle bildestudier, som definert av kriterier for Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (for benlesjoner) og/eller kriterier for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (for bløtvevslesjoner). Analyse av rPFS benyttet sentralt gransket radiografisk vurdering av progresjon.

I den forhåndsspesifiserte interimanalysen for total overlevelse da 540 dødsfall var observert, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant bedring i total overlevelse sammenlignet med behandling med placebo med en 29,4 % reduksjon i risikoen for dødsfall [HR = 0,706 (95 % KI: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. En oppdatert overlevelsesanalyse ble gjennomført da 784 dødsfall var observert. Resultatene av denne analysen var sammenfallende med resultatene av interimanalysen (tabell 5). Ved den oppdaterte analysen hadde 52 % av pasientene behandlet med enzalutamid og 81 % av pasientene behandlet med placebo fått påfølgende behandling for metastatisk CRPC, noe som kan forlenge total overlevelse.

En endelig analyse av 5‑års PREVAIL‑data viste en statistisk signifikant økning i total overlevelse hos pasienter som ble behandlet med enzalutamid, sammenlignet med placebo [HR = 0,835 (95 % KI: 0,75, 0,93); p‑verdi = 0,0008], til tross for at 28 % av pasientene på placebo gikk over til enzalutamid. 5‑års total overlevelsesrate var 26 % for enzalutamidarmen sammenlignet med 21 % for placeboarmen.

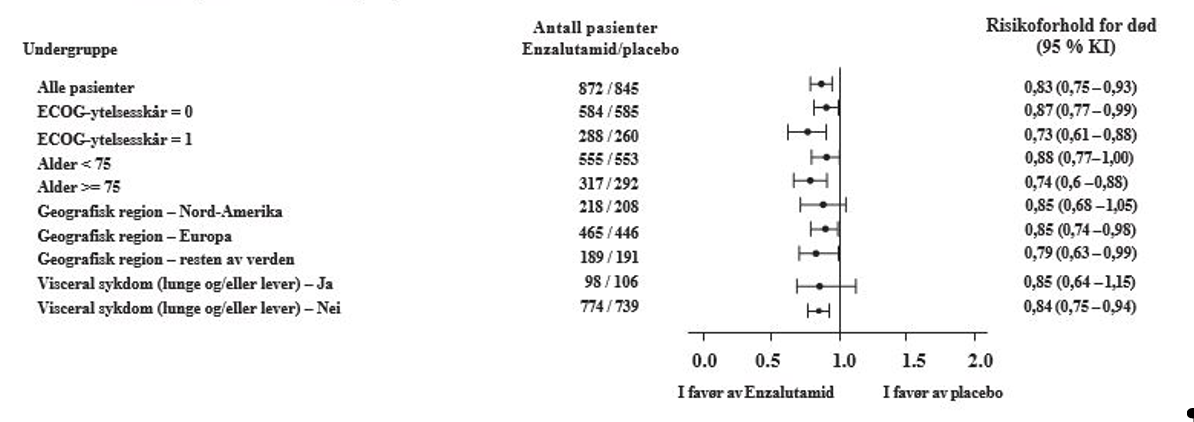
**Tabell 5:** **Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i studien PREVAIL (intent-to-treat-analyse)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Enzalutamid (N = 872) | Placebo  (N = 845) | |
| Forhåndsspesifisert interimanalyse |  |  | |
| Antall dødsfall (%) | 241 (27,6 %) | 299 (35,4 %) | |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 32,4 (30,1, NR) | 30,2 (28,0, NR) | |
| P-verdi*1* | p < 0,0001 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,71 (0,60, 0,84) | | |
| Oppdatert overlevelsesanalyse |  |  | |
| Antall dødsfall (%) | 368 (42,2 %) | 416 (49,2 %) | |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 35,3 (32,2, NR) | 31,3 (28,8, 34,2) | |
| P-verdi*1* | p = 0,0002 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,77 (0,67, 0,88) | | |
| 5-års overlevelsesanalyse | | | |
| Antall dødsfall (%) | 689 (79) | | 693 (82) |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 35,5 (33,5, 38,0) | | 31,4 (28,9, 33,8) |
| P-verdi*1* | p = 0,0008 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,835 (0,75, 0,93) | | |
| NR = ikke nådd.  1. P-verdien er hentet fra en ustratifisert log-rank test  2. Risikoforhold er hentet fra en ustratifisert proporsjonal risiko-modell. Risikoforhold < 1 er i favør av enzalutamid | | | |

**![Et bilde som inneholder tekst, kart

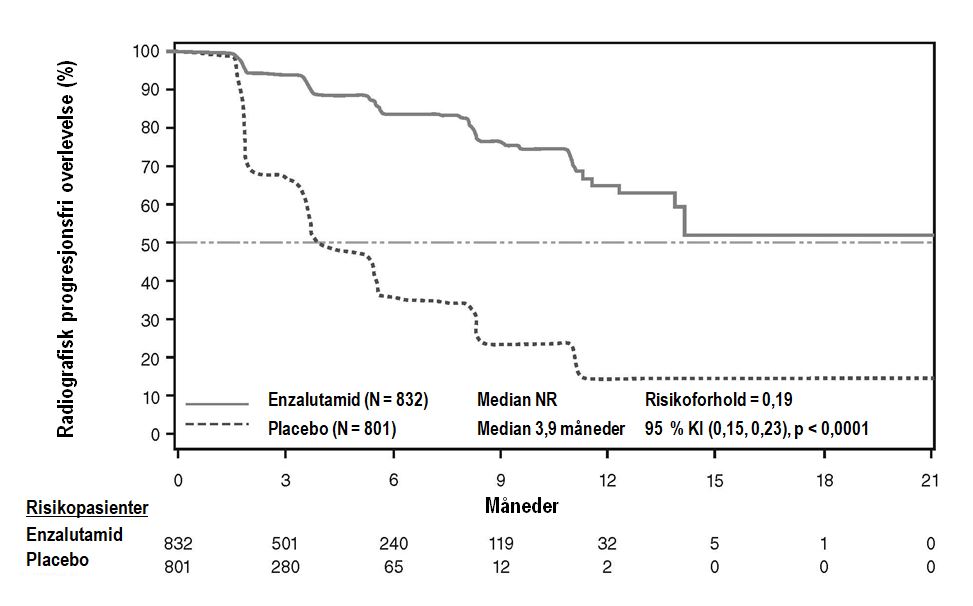
Automatisk generert beskrivelse](data:image/jpeg;base64,/9j/4AAQSkZJRgABAQEAYABgAAD/4RDSRXhpZgAATU0AKgAAAAgABAE7AAIAAAAETGl2AIdpAAQAAAABAAAISpydAAEAAAAIAAAQwuocAAcAAAgMAAAAPgAAAAAc6gAAAAgAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAFkAMAAgAAABQAABCYkAQAAgAAABQAABCskpEAAgAAAAMwMgAAkpIAAgAAAAMwMgAA6hwABwAACAwAAAiMAAAAABzqAAAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAMjAyMDowNToyOCAxMjozMTo1OAAyMDIwOjA1OjI4IDEyOjMxOjU4AAAATABpAHYAAAD/4QsWaHR0cDovL25zLmFkb2JlLmNvbS94YXAvMS4wLwA8P3hwYWNrZXQgYmVnaW49J++7vycgaWQ9J1c1TTBNcENlaGlIenJlU3pOVGN6a2M5ZCc/Pg0KPHg6eG1wbWV0YSB4bWxuczp4PSJhZG9iZTpuczptZXRhLyI+PHJkZjpSREYgeG1sbnM6cmRmPSJodHRwOi8vd3d3LnczLm9yZy8xOTk5LzAyLzIyLXJkZi1zeW50YXgtbnMjIj48cmRmOkRlc2NyaXB0aW9uIHJkZjphYm91dD0idXVpZDpmYWY1YmRkNS1iYTNkLTExZGEtYWQzMS1kMzNkNzUxODJmMWIiIHhtbG5zOmRjPSJodHRwOi8vcHVybC5vcmcvZGMvZWxlbWVudHMvMS4xLyIvPjxyZGY6RGVzY3JpcHRpb24gcmRmOmFib3V0PSJ1dWlkOmZhZjViZGQ1LWJhM2QtMTFkYS1hZDMxLWQzM2Q3NTE4MmYxYiIgeG1sbnM6eG1wPSJodHRwOi8vbnMuYWRvYmUuY29tL3hhcC8xLjAvIj48eG1wOkNyZWF0ZURhdGU+MjAyMC0wNS0yOFQxMjozMTo1OC4wMjQ8L3htcDpDcmVhdGVEYXRlPjwvcmRmOkRlc2NyaXB0aW9uPjxyZGY6RGVzY3JpcHRpb24gcmRmOmFib3V0PSJ1dWlkOmZhZjViZGQ1LWJhM2QtMTFkYS1hZDMxLWQzM2Q3NTE4MmYxYiIgeG1sbnM6ZGM9Imh0dHA6Ly9wdXJsLm9yZy9kYy9lbGVtZW50cy8xLjEvIj48ZGM6Y3JlYXRvcj48cmRmOlNlcSB4bWxuczpyZGY9Imh0dHA6Ly93d3cudzMub3JnLzE5OTkvMDIvMjItcmRmLXN5bnRheC1ucyMiPjxyZGY6bGk+TGl2PC9yZGY6bGk+PC9yZGY6U2VxPg0KCQkJPC9kYzpjcmVhdG9yPjwvcmRmOkRlc2NyaXB0aW9uPjwvcmRmOlJERj48L3g6eG1wbWV0YT4NCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgPD94cGFja2V0IGVuZD0ndyc/Pv/bAEMABwUFBgUEBwYFBggHBwgKEQsKCQkKFQ8QDBEYFRoZGBUYFxseJyEbHSUdFxgiLiIlKCkrLCsaIC8zLyoyJyorKv/bAEMBBwgICgkKFAsLFCocGBwqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKv/AABEIAmUDhgMBIgACEQEDEQH/xAAfAAABBQEBAQEBAQAAAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EAACAQMDAgQDBQUEBAAAAX0BAgMABBEFEiExQQYTUWEHInEUMoGRoQgjQrHBFVLR8CQzYnKCCQoWFxgZGiUmJygpKjQ1Njc4OTpDREVGR0hJSlNUVVZXWFlaY2RlZmdoaWpzdHV2d3h5eoOEhYaHiImKkpOUlZaXmJmaoqOkpaanqKmqsrO0tba3uLm6wsPExcbHyMnK0tPU1dbX2Nna4eLj5OXm5+jp6vHy8/T19vf4+fr/xAAfAQADAQEBAQEBAQEBAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EQACAQIEBAMEBwUEBAABAncAAQIDEQQFITEGEkFRB2FxEyIygQgUQpGhscEJIzNS8BVictEKFiQ04SXxFxgZGiYnKCkqNTY3ODk6Q0RFRkdISUpTVFVWV1hZWmNkZWZnaGlqc3R1dnd4eXqCg4SFhoeIiYqSk5SVlpeYmZqio6Slpqeoqaqys7S1tre4ubrCw8TFxsfIycrS09TV1tfY2dri4+Tl5ufo6ery8/T19vf4+fr/2gAMAwEAAhEDEQA/APpGiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCCe+tLa4t7e5uoYZrpikEckgVpmALEKDyxABOB2FVJfEeiQW11cTaxp8cFlN5F1K90gWCTIGxznCtkjg88iqfiOC8m1Lw+9lYTXUdvqQluHjeNRCnkyJuO5gSMyDhcnAPFcvHoWs2lyt7/YUl0dO8qAQefDu1DaLpWl5YLtJuVbDlW/1nHTcAejVzdv480W7to7i1i1iaCVQ8csehXrK6kZBBEOCCO9a+i2Umm6Dp9jPJ5strbRwu+c7iqgE5Priue8F2+oyfD/w81rfxwodLttqNbb8ful77hQBe/4TXS/+fXXP/BBff/GaP+E10v8A59dc/wDBBff/ABmpQfFERfcNJuFAG0KZIieOc/eFDaprwuFVfDoMJxuc3yAj1+XHP50ARf8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzUo8RyRzyxXmianAYl371hEqMOc4ZSfTp19qmXxNpRkWOW4e2ZiAv2uCSAMT2BdQCaAKn/AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM1twXVvdbvs08U2373luGx+VS0Ac//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc+PG2j+bDHImqwedNHAj3GjXcSb3YIgLvEFGWYDJI610Fc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK5Wbx/p0FrcTSWl0hR4hbJJJBH9tWVmWN4maUJhijYDsrcdOVz1VcdbeB7iy07U4bW/tPN1OQrP9otZp4Vtju/cxxPOdn32PB2cn5McAA7BGLRqzKUJAJVsZX2OOKwPAP8AyTnw5/2C7b/0UtbsUYhhSJCSqKFBY5OB6msLwD/yTnw5/wBgu2/9FLQB0FFFFADJoYriB4biNJYpFKujqCrA9QQeoqjNo8Y02Oz05xZxxMGVQgdMf3Sp6jnp2wMVo0UAYY03R9bhM6Wxtpo3eETRDyZo2VsYDLg9Rkdqn/se+Ee1fEWpZxgEx2x/9pVcvrC31G3WK6UkLIsiMpwyMpyCD2PFRG+a0mnOqvb29uZVS2lMm3eCBwc/xZyPfigCpKuv2LNJbvbapFtyYZB5Emf9lhlT9CB9ac/iKG1Ctqlnd6fEwz5s6KUU+jMjMF+pwPetemuiyxtHIqujAhlYZBB7EUAOBBGQcg9xRWKfD32SRpNBu20zcBuhVA8JxxnYfunGPukdKcJ/ENsf31lZXqZxut5jE312sCPw3UAbFFULbWLa4uVtZRJbXbAkW867WOOuD0b8Cav0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXL+Jte8V6XqUcPhzwZ/btq0Id7n+1IrbY+SCm1wScAA5/2vauoooA8/8A+Ew+Iv8A0S7/AMuG3/8AiaP+Ew+Iv/RLv/Lht/8A4mvQKKAPP/8AhMPiL/0S7/y4bf8A+Jo/4TD4i/8ARLv/AC4bf/4mvQKKAPP/APhMPiL/ANEu/wDLht//AImj/hMPiL/0S7/y4bf/AOJr0CigDz//AITD4i/9Eu/8uG3/APiaP+Ew+Iv/AES7/wAuG3/+Jr0CigDz/wD4TD4i/wDRLv8Ay4bf/wCJo/4TD4i/9Eu/8uG3/wDia9AooA8//wCEw+Iv/RLv/Lht/wD4mpbXxZ4/lvIY7r4a/Z4XkVZJv7egfy1J5baBk4HOK7uigArM8SXV7YeGdRvNLkgjura3eaM3ETSR/KNxBVWUnIBHUYznnpWnWfr+n3Oq+H77T7K5itZrqFoRNNCZVQMME7Ayk8E4+Yc4PPSgDj/D/j1JNMutZ1rxb4bvdLsrFbi9Om2zo1o742KW86UMThxtADZC4Bziugh8caDc6fcXtpc3FzDbypE3kWM8jOXAKFEVC0isCCHQFSOQcc1jXXgvxHf+Gb3RbvxFpaw3WmNp3mW+isjlSuwFy1wxbCs+ANvzNnkAqWXXgXxHPFrQi8UWVtLrEdtHLJDpcilFjXa4X/SMjeMjIIKgnBzhgAaQ+JXhZtPgvhe3P2efzSrnTrgFVjYJI7jy8oiswBdgFB4zwaNR8Y/2L41/szVljh02S3gME8ccsrtNLN5Sq+1cIpbABPGSMkZArE174aarr+hwaZc67p0dtDbPbLax6S4tolwgjaOL7Rw6BOGcvjJ27a0PEHgfVNf1JrxtbtID9mto1VdOZsSw3CXAf/XfdLpjZ1wcbs80AWrz4iaPb3GmxQR3919u1KTTSY7CfMMqIzNuGzPYcdwSw+VWIv2njPQb28u7aG+2tZpLJLJNDJFFsibZIyyOoR1VuGKkgHrWFbeAdUt1hnPiGGW/j1x9YLvp/wC5BeF4mjWMSBgMSEgl2IwOvOTSfAWq6V4tn15dcs7i4kguYA8+nSNKyyOHTzJDP8wjKgBVCrtyAFzkAFmP4r+DJbUXMWsM8BgW4WRbOcq0R6yA7OVU5DkcIQQ+0jFad/4q0vTNYuLW81SBWtrZJZbRIXkmBd9keNpOSx+VYwpZiRj0rjj8KtZ/4R4aSPE1j5f9gf2EZP7IfPlZ+/8A8fH3tvHpnn2rY1zwPq+ta9b6r/b1pbT28ECxhNNZh50cnmbzmblCSw2dQD97IzQBoeDPE114o0rUruWGBGt9QntoUQOnypjaH3gMr84YFQQcjGRWdYePLmH4aN4j1yzhN8t3cWi2lmWKPKt08EahiCcHaMtjpk7R0rX8K+Hbzw/bal9t1Uahc6heyXjMtsIY4mcDKqm4ttyO7E+/eszT/A19a+DDo9zrMEl5DqL6jaXsNiY1ikacz4aMyNvG9nB+YZQ44I3UAQWXi/U9S0vTILC806XVdTvZbcyGwnSKw8pC8iSQyOsjMNu0ZMed6ttA4Onb+OtKtvB1trviS7t9KjkuDZyNK+E89ZWiIU9cblY57KCTgAkQDwXdxwx3lvqsKa8t+9+141oTA7vH5TJ5PmA7PLCgDzM5VWyeQXaj4LuJvBFpoGl6nFbSQXUN3JdXNoZvNkjnE5JRXTBaRQTz0JA6ggAtab498O6tqUFhZXspu55HiWGWzmiZZEBZo33oNj7VLbWwxUZAI5p9v420O71+PRrae5lu5HlSMrYT+S5iOJMTbPLO1vlJDcNx14rEtPAms2+u2l++vWLxW+sz6qYRpbhmMsTRGPd55xhXbBwecHGAQcnwnZXUXj6a6MEweS7vDJBc6NeQi1jeR2JSdpTbZJEeTEmZOpJ5agD1CiiigDn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf8AkA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArjU8cX1w3kWejQS3V0yNpyG+KpPEwmbMjeXmNwsD5XDDJUbuSV7KuVi+H+m29reCzuri0vLy7N3Jf20VvFNvIZf4Ygh+V3XLKW+YnO7mgDotOvodT0u1v7Xd5N1Ck0e4YO1lDDI9cGsfwD/yTnw5/2C7b/wBFLW3bW0VnaQ21snlwwoscaA52qBgD8hWJ4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKZLFHPE0U0ayRsMMjrkEe4p9FAFARX9qbub7Qb1SGeC2MaowPUJv6Y7cj6mlbVreDTkvNQD2KNnK3AAZOv3sEgdOucVeooARWDqGQhlYZBByCKWqMtnNFdXF7ZzSPK8O1bWSTELOB8p6Er6HH5GlOorbrbLqSrbTXDbFUEuu7su7AGT2zjNAE13ZW99AYbyFZY85ww6H1HpWedENiRJoMiWknIeOUNJHJ9RuBBHqK16KAMv+13tCV1i1Noo/5eQweH8W4K/8CAHvWmrq6hkYMpGQQcg0pGRg8ist9DhgYz6R/oVwDuwjMInOeQ6A4OemcZHagDUorFXxHBZ3DWuv+Xps45SSR8QzL6o57+qnBH05rYjkSWNZInV0YZVlOQR7GgB1FFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVy/ib4b+FPGGpR6h4j0r7ZdRwiBJPtEseEBLAYRgOrHn3rqKKAMi18LaNZeFG8NW1ns0hoXgNt5rn5HzuG4ndzuPOc81kaB8LPBvhfWI9U0LR/st7EGVJftUz4DDB4ZyOh9K66igDlvEnw18JeLtUXUfEOk/bLpYhEJPtMseFBJAwjAdSa0ovC2jQ+FD4ajs9ukGFoDbea/wBw5yN2d3c85zWvRQByfh74YeEPCurLqegaR9kvFRkEn2mZ/lPUYZyP0pfEXwy8I+LNV/tLxBpH2u78sR+Z9plT5R0GFcDv6V1dFAGQfCujHwn/AMI0bP8A4lHk+R9m81/uem7O78c5rM8OfDPwj4S1X+0vD+k/ZLvyzH5n2mV/lOMjDOR2HauqooA5PxD8L/B/irVm1PXtI+1XjoqNL9pmTIAwBhXA/StWbwro0/hMeGpbPdpAhWAW3muPkXGBuzu7DnOa16KAOW8N/DXwn4Q1N9Q8O6V9juniMLSfaZZMoSCRh2I6qKkvvh74X1LxXF4lvdM8zV4pI5EuftEowyY2naG28YHaulooAKxPGdpbX3gfWoL23iuITYysY5kDqSqlgcHjggEehArbqvf6fZarYyWWqWkF7ay4EkFxEskb4ORlWBB5AP4UAeMt4LudP8KXGsvZadollNp9hGthpFzJsuZROrefKAka7sELjDZyck4GOv0Xxzqt34ov7W7gt7jTls7u7tJbW3ePf5Eyx7AzvmXhhlhGi5+6XHNdZJ4a0KbRU0ebRdPk0yM5Sxa1QwrzniPG0cknpUdn4T8O6dqX9oafoGl2t7lm+0wWUaSZb7x3AZ57+tAHJXXjTxFYeE4tXk/sfUDqgtDpy2YKmLz2wQ4klVZAuVw2+PeTjCcGsyS88TXvi/Qb6WOw0nW10vVIZ/trmW3jSOa2KuYo5mVGYEbgJCVzyz7FB9Cg8LeH7a3vYLbQtNhh1D/j8jjs41W56/6wAYfqeueppJPCvh6bTLbTZdB0x7G0fzLe1azjMULcnciYwp5PIHc0Acg/j7WbvRZdW0+3s7YadpFtql5pt1E7z3CyoXMcbBxsOFZVJV8twQMc+i1Ru9E0rUL+2vr/AEyzuruzO62uJrdXkgOc5RiMryO1XqACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/ALC2m/8ApdBXQVz/AI1/5ANt/wBhbTf/AEugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArzqDVfE93Y+IBb6hJJLbyrIgzBE6QiSXc1sxidGRlRVUSgncsmWAKtXotZD+E/DkvneboGlv59z9rm3WUZ8yfn963HL/MfmPPJ9aANO3fzLWJwzsGQHc4wx46kcYNYfgH/AJJz4c/7Bdt/6KWugrn/AAD/AMk58Of9gu2/9FLQB0FFFFABRRRQAUUUUAFFFFABQRnrRRQBmzWdxYi7udIXzridg5guJ2EeR129dpPtxVuG8gmuJLZZF+0QqrSxZ+ZAw4z+R59qnqC4tvOjk8lzbzumwToqll7jqCDz2NAE9FUZDqFrBbLAiXzbgs7ySCJtv94AKQT7cVPa3tteq7WkySiN2jfac7WUkEH0IINAE5AIIIyD1BrGPhxLbe2i3lxppYs/lREPDuPfy2BAGecLtrZooAxU1ubT7hrfxBF5AaUJDeRofIkBxjJydjZJGG4OODzW1Udxbw3Vu8FzEksMilXR1yGHoRWDGbrwvIUl8+90YklHAMktn/st3aPrg8kd8jkAHRUVHb3EN3bpPbSpLDINyOjZDD1BqSgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/sLab/AOl0FdBXP+Nf+QDbf9hbTf8A0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryKDSIEk1g6joF7dad/aYe9hGmSk3a/6Tt3JtPnuJHjYzJuUr5XP7stXrtYi+LtKaK8cfb/APQygkX+zLne+4kKY18vMoJVuUDDAz05oAvaLFdwaDp8WpOZLyO2jW4djktIFAY5785rM8A/8k58Of8AYLtv/RS1vo4kjV1yAwBG5SD+IPIrA8A/8k58Of8AYLtv/RS0AdBRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABVa4slkt5ktpGs5JjkzwKocN68gg/iDVmigCn9puIbqOCW2d4NnzXm9AoIH8S5BGfYVcqK5tory0ltrlN8MyGN1zjKkYIqB7a9S5gNrdxpaxgK8MkRdnA/292QenUGgC5RVWC+ErTiaCa18lwm6cAK+ehUgkEVaoAyW8OWSXEk9iZrCSXPmfZH8tXP94qOCffGarnU77QmjXXmS4smO3+0Ik2CI5481cnAPHzDjPXFb1BAIIIyD1BoARHWRFeNgysMqynIIpaw5NDudOaSbw5dCDcwdrGf5rdz3xxujJ9Rx321YtNa36o+m6hALO8274kMm5Z07lGwMkHOR1HXoaANSiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAOf8AGv8AyAbb/sLab/6XQV0Fc/41/wCQDbf9hbTf/S6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACub8Q6Dcarp95EdO07UZLmddgvJ2i+zxqmFdHWNjvVizLjaQWOGGM10lc3P4xNu08U3h/VluEkRLe3H2cvdhhId0YEuAAsTsQ5VsDpnigDoYkMcKI7mRlUAu3Vj6msLwD/yTnw5/wBgu2/9FLW3a3UN9Zw3drIJYJ41kjcdGVhkH8jWJ4B/5Jz4c/7Bdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCK5toLy2e3uokmhkGHRxkMKqKLnT5bh2KPpsUAMMUaMZUKjkd9wI6d88c1oUUAR29xHd20c8BLRyKGUlSpI+h5FSVm3Fx/ZNw1xeXMsttcyxxIpjBFuxyMkj+EnaOehPXB40qACquo6baara/Z76ISJkMpzhkYdGUjlSPUVaooA59NQv9BaKDXClxZNKY01INgqDnaJVxgHou4HBJHSugqO4gjuraSC4QPFKhR1PcEYIrDT+0vDiiNhLqumB8K+S9zbqTwCP+Wij1+8B/exQB0FFU7DV7HU94srlZHjxvjOVdMjI3KcEfiKuUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf+QDbf9hbTf/S6Cugrn/Gv/IBtv+wtpv8A6XQV0FABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVh6roN1eRtLYaglrfLd/aYJ5bfzUj/dGIrs3KT8jN/EPmOenB3K4EeNddvLbWprLTWiW3MUlmDaCc/ZizhrggTqZQfLb92ux144fIoA7bT7KLTdNtrG2z5NrCkMe7rtUAD9BWP4B/5Jz4c/7Bdt/wCilrcgfzbeOQOsm5A29BgNkdQOeKw/AP8AyTnw5/2C7b/0UtAHQUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVQjDabLHCPtl2l1O37xiHFv8pOCeoXIwOuCQKv0UAAORkciis6C1l0vyLXTrfzbRpGMhluDuhBOflBByOvGRirFvqNrdXFxDDIfMtziVWRlx155AyODyOKALNFIrq65Rgw9Qc0tAFDUdGtNSkjmkDQ3UOfKuYTtlTIIwG9PmPB4qmG1vS5EV1/ti0LYLqFjuIxjqRwrj6bTz0NbdFAFHTdZs9UVhbSbZo2Ky28nyyxEdQy9R/I8Gr1Z2p6Dp2rjdeW484KVSeMlJEyMcMORVIaleaEzRa4JLiyGTHqUaZ2r6TKv3SP74G098UAb1FNjkSWNZImV0cBlZTkEHoQadQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXD3fi7xXqFyzeDvCKX2nKSFv7+/W2Wcg4zGm1mK9cMQAeoyME9xXlXxBfxNrP9m6ZFDdWtyryCWzstW+wDUDhSjw3BRshQHzEwDc55CgkA7Tw34jvdUkex1/RZtE1aKMStbvKs0ciZxvjlXhgDwRwRkZHIJ6GsXwfZatp3hKxtfENybrUI1bzZGl8xgCxKqXwN5VSqlsDcQT3raoAKwz4O0Yx3EaR3cS3M/nyiG/nj3HLHb8rjEeXY+WPkyxO3JrcryNNZmnm1ObxDr7Rae97GL6a1vJbY6dhbgLbEiTEbB0g+ZQhfzAGBBXcAeuABVAUYA4AHauf8A/8k58Of9gu2/8ARS1p6LJeTaDp8mprtvXto2uBt24kKjdx25zxWZ4B/wCSc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigApGUOpVgGUjBBHBFLRQBnPp0lqYv7FMFmnn+ZcReTlZRgKemNpwByPTmrFrfxXc88KJMklu211liZM+hBIwwPqM1ZqtfWZvY41W5ntmjkEgeBgCcdjkEEHPQigCzRVZxei+QxtAbTHzqynzAcHkHOOuOMetLY3sWoWa3MAcIxZcSIVZSpKkEHoQQRQBYoIyMHpRRQBz4t73w0P8AQEa90neM2oDNNbKcD93ydyjrs6gdM4ArU07VbHVoWk0+5WYKcOoyGQ+jKeVPsQDVysvUtChvblLy3leyv48bbmHqwB+669HXk8H14xQBqUVi6druyYadrxjtNSXgZ+WO4GcB4yeuePlzkE49ztUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXjfg3wj4m1DxCl3r91/aOjyBzd3T6u11DqXBCmODaBAVk2sCCCm0qM9a9kritc+HWhXeptfw6tq/h+4u5P3n9lao9otxI3cqDtLE+gyT1zQB02n/Z9P8AK0g6hJc3KRtKq3EoeYxbsAk9SBkLuPJxyScmr9YnhnwrpPhizddJWWV7jDTXdxO080+BwWkYkkeg6DPA5rboAKzZvEmh28d9JPrOnxJpzKt6z3SAWxb7okJPyE9s4zWlXC3Gl3z6ZqSQaV4hjSW8ElpCNSi8+CY7y1wrmcjySSp8sk87v3eDigDuUdZI1eNg6MAVZTkEeorA8A/8k58Of9gu2/8ARS1uxCQQoJmDSBRvZRgE9yBWF4B/5Jz4c/7Bdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKq3VhHdXFtOZJY5LZ96GN8BsjBVh0INWqKAM46mbKxnudaRbSOKZk8wEspTdhXOOgwRnPTntWgCGUFSCCMgjvSkAggjIPUGqkunQPqEd8u9biNDGpWVlVh2DKDhgCe44oAt0Vmtqcun6cbjW4liKvtJtQ8y4/vHC5A+vT1rSoAiubW3vbdoLyCOeJvvJKgZT+BrAinufCpaC6gabRzMTFcxZZrVWy210AyVB4DDoCM9M10lFAEcE8V1bxz20iyxSKGR0OQwPQg1JWFd6A1ncNf+HPLtLrrJb5KwXP8AvKOA3+0Bn61a03XYb65ezniksdQiUM9pcY3YP8SkEh1yDyD9cHigDTooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf8AkA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK8d+MGnzyeJLfVtL1LQUvdJtra9eLWhL/oaR3O9ZoinTe4EbDGWCgDmvYq8Q1W/13xFren+INQ+FetB4xAy276vFFHMY2d4fMiYAkq0jEKccnkcUAelfDxSPAenO2qw6u8vmzPeQKVjZnldmVFP3VUsUAwMBQMDpXS1zXw+kvJfBVtJqenT6ZdvPctLbXG0yAm4k+ZiqqGLfe3AYO7IznNdLQAVzR8b2rw3Ullp95f8Ak3psYltJLeQ3Mqhi6oBLwVCMSH2HA4ByM9LXL3PhfVLl5r3+1bKHVjOskFxFp7CNEVJEAeMyku+2VxvDL0T5cKQQDo7W6hvrOG7tZBLBPGskbjoysMg/kaxPAP8AyTnw5/2C7b/0Uta9la2+k6Tb2kTbLazgWJWcjhEXAJPToK57wJqlhH8PPDySX1srLpluCrTKCD5a8daAOqoqp/a+m/8AQQtf+/y/40f2vpv/AEELX/v8v+NAFuiooLq3ulJtp45gpwTG4bH5VLQAUVHPcwWyB7maOFScBpGCgn8aIZ4bmPzLeVJUzjcjBh+YoAkooqGe7trXb9puIod33fMcLn86AJqKbHLHNGJIXWRG6MpyD+NOoAKKgnvrS2cJc3UMLEZCySBSR+NR/wBr6b/0ELX/AL/L/jQBboqp/a+m/wDQQtf+/wAv+NA1bTicC/tSf+uy/wCNAFuiiigAoqv/AGhZifyTdwebu2+X5o3Z9MZ61YoAKKKrx6hZzTeVDdwSSH+BZQT+WaALFFFIzBVLMQABkk9qAFoqp/a+m/8AQQtf+/y/40f2vpv/AEELX/v8v+NAFuiqn9r6b/0ELX/v8v8AjUsF5bXW77NcRTbevluGx+VAE1FFMmnit4/MuJUiTONzsFH5mgB9UJLWe0W9ubBpLieYb0t7ic+WHA6KTnYD7cd8datQXMF0pa2mjmUHBMbhgD+FS0AUZNWt7aS3hvd1tNcBdqspKhj/AA7h8uc+9XqinuoLVQ1zPHCpOAZHC5P41RhtxFbXM2hzxyvcS+Z++laSINwGxg8dOg4zQBp1T1LSrTVYVjvIyWjbfFKjFJIm/vKw5BpIdQVbqGwvXRL94vM2IG2MBwdrEc49Ooqee8trUqLm4hhLdBI4XP50AY1yNU0FftMdzNqlirAzRSxhpo1JGWQqBuAGTggmtez1C01CHzbG5iuEwDmJw2M8jOOlM/tfTf8AoIWv/f5f8ayb2LTX1CHUdL1Wysr2MFHbcrJMh/hdQwzg8g5yD9SKAOhormT4tXTDjXGtWhzj7ZYyh0HX7yZ3L0HI3DnqK6K3uYLuBZrWaOaJxlXjYMrD2IoAkooqu+oWcU3lS3cCSA4KNKA2fpmgCxRRRQAUVXGoWbT+SLuAy7tvliUbs+mM9asUAFFFVP7W07/oIWv/AH+X/GgC3RVT+19N/wCgha/9/l/xo/tfTf8AoIWv/f5f8aALdFQQXtrdMVtrmGZgMkRyBiB+FT0AFFNlljgjMkzrGi9Wc4A/GmQXdvdbvs1xFNt+95bhsflQBLRRUc1xDbR77iWOJM43SMFGfqaAJKKjguIblN9tNHMoON0bBhn8KkoAKKinure1Cm5nihDdDI4XP51D/a+m/wDQQtf+/wAv+NAFuiqn9r6b/wBBC1/7/L/jR/a+m/8AQQtf+/y/40AW6KRHWRFeNg6MMhlOQRS0AFFV5tQs7eTy7i7gifGdryBT+RqwDkZHIoAKKKrtqFkk3kvdwLLnbsMqhs+mM0AWKKKKACiqjarp6sVa/tgwOCDMvH60f2vpv/QQtf8Av8v+NAFuiqn9r6b/ANBC1/7/AC/40+G/s7iTy7e7glfGdqSBj+QoAsUUU15EijZ5GVEUZLMcACgB1FQwXtrdMVtrmGYqMkRyBsflU1ABRTJZooIzJPIkSDqzsAB+JpsF1b3QJtp4pgvBMbhsflQBLRRUc9zBbIHuZo4VJwGkYKCfxoAkoqp/a+m/9BC1/wC/y/40f2vpv/QQtf8Av8v+NAFuiqn9r6b/ANBC1/7/AC/41ZiljnjEkLrIjdGQ5B/GgB1FFQT31pasFubqGFiMgSSBSR+NAE9FIrK6BkYMrDIIOQRS0Ac/41/5ANt/2FtN/wDS6CugrmvGt1b/ANlW1v58Xn/2tpv7reN3/H7AenWuloAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryL4oaRqOsePNNPh2bR7rVbFLO5istUlkiNuVuWdZIiPlYyeWyOPvBUGMZr12vJviTHLfePrTSb7xZqOk6PqNta2z2WlW+6WWV55EDPLtIhQl0UEn5jnj5aAO+8H6XqOjeFLSy1u5hub9TJJO8ClYlZ5GfYgPRF3bVHoo4HStusfwpa6fY+GLSz0ie4uLS33wq91M0soZXZXVmbnKsGXHbGBgDFbFABXJX3joQWmrz2lgZE06eOFJpndYpAwy0rNHG7RxrhvnKkcZ4U7q62uYi8A6Rp5vj4eB0E37obk6Zb28fmKqkbOYzhTuJOOc9COaAOljYvErMFDFQSFbcPwPcVg+Af+Sc+HP+wXbf+ilrejjSGJI4lCoihVUdAB0FYPgH/knPhz/sF23/AKKWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAGugdSDkZBGQcEfQ9qoRi/wBPjsbVYn1GMKI5rp5gsg9GKkYb3wc+xrRooArW2o2V5cTQWt1FLNAcSxo4LJ25HbpVmkKK2dyg5GDkdR6VmLpcml6eIPDwhhAk3CK4Z2QL3VeflHTAHA9KANSsi58MaXPIZoYDZXJz/pFmxhk5z1K9evQ5FW4dSil1CSxaOaOeNQx3RMEceqvjB/PNXKAMFjreiuHZ31uywN42IlzF7gABXHtwfTPStPT9Ts9VgMtlLvCsVdWUo6MDghlIBU5HQirdZ17oGnX84uJYDHcAEefbyNFIQexZSCR7H0oA0aKxkstcsd6WuoRX0O0bBfJiRT6bkABH1Gfc0tprx+2R2OsWjaddyLmIO4aOY9wjjgkdcHBwc4oA2KKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/Gv/IBtv+wtpv8A6XQV0Fc/41/5ANt/2FtN/wDS6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArwTxhqn/CffZb9fBnxE0uXZERcaWqxeeiP5ke8EkHax3Keqk5Fe915f45fxHpXxKs9S8NT+ELKa8sItPil16aVZrlzM58qJUOSASh6DJYcnGAAdL8MlgT4eafHaaVeaTFE88YtL5y06lZ5FLSEgfMxBc9stxkc11dYfg2fW7nwrbTeKJLKXU5HmaR7A5gZfNfyzGeu3Zsxnn15zW5QAV5tb+L9U13UNQso7y80WNr9Io5ZdNaGS1h+zySf8t49rszRDPBwHwOzH0mqV7o2malBPDqOnWl3FcFWmjngV1lK42lgRzjAxnpigA0W9l1HQdPvrmMRTXNtHNJGvRGZQSPwJrM8A/wDJOfDn/YLtv/RS10Fc/wCAf+Sc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAGTQpcQPDMu6ORSrL6g9aqNYTQWdtb6bdtAIHXPmjzd6DqpLHPTvnPSr1FAFe1vo7ua4iRJUe3k2OJIyufQgnhgfUVYqO5toby2kt7qJJoZF2vG65DD0IqlcaQpsIrbT7ibT/IYNE0DcDnOCp4YH0NAGjUF5ZWuoWxt7+2iuYW6xyoGH5Go5Li8ivWDWsZslTcZ1lJcccjZt/kaWw1K01OJ3spd4jfZIpUqyNjOCpAI4IP40AZsugzWGJvDlybZ0LH7JMzNbyZHQjqnODlffg5qzpWspqMk1tcQm0v7c4mtXcMQOzKR95T2P8jxWnVO+0nTtTAGo2NvdbQQpliDFfoTyPwoAuUVhNo17pm2Tw/eSMqkbrG9nZ4XX0DEM6H0xkcdO9SW3iKL7XHZ6vbSaVdyY8tLh0KTHOMI4OCfY4PI4oA2aKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf+QDbf9hbTf/S6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryv4keHLvXPF8U2j6q+jXdrbWksl3d6YLi2xHcPLHtl/5ZOroSwOAysgJr1Svnrx34n8LeJfH89xqNl4u1vw/aW6Wc8WlROtjJJHJIXd2DDeBuA4x0PJyKAPavB+kDQ/ClpZf2m2qvmSaW+bH+kSSyNI7jHABZ2wB0GK26yPCkehx+FNP/4ROOCPRmhD2i264Tax3Zx1ySSTnnJOea16ACvMLjUoToviFbbxHaxWh1BPs91Lrk00dw23Jt1mV0eCUsnKRkhQwwpBIPp9ZZ8TaCLG5vTrenC1tJvs9xObuPZDLkDY7ZwrZIGDzyKANC35tYso6HYPldtzLx0J7n3rD8A/8k58Of8AYLtv/RS10Fc/4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKr3thb6hB5N2rMmc4WRkOfqpBqxRQBTEd9FqKCNoGsPL2lGDCVGHcHkMDx1wR6mk+3SxXFwLy1NvaxLvF00qlCO+RnI/LHvV2igCC0vba/txPY3EdxESQHjYMMjgjIovbK31GyltL2ISwTLtdDxkfUcg+45FJeWNvf25hukLJuDfK5Q5HfIINRyWlwklp9iuvKghOJIXXf5i4x948gj1z9aAKS6Pqdsmyz164KBcAXcKSkenzcE/jk0yLVtUsh5es6TLKwUYuNPHmo/HPynDKfbB+taNtevNJcpNaT2/kMRukAKyL2ZSCcjHbqKltLuC+tI7qzlWaCVdyOhyGFAFSx1/TNQlMNtdL5wUMYZFMbgHj7rAHqMVo1UvtLsdTj2X9rFOAMAsvzL9D1HTtVD+wrq140rWbq3XJIiuALhBk5x83zf+PUAbVFYc1z4g06Hz7iGz1GJMGRLSN45dvcqpLBiOuMjPSph4n0oOiyzyQbyArT28ka5JwBuZQByRQBrUUiOsiB0YMrDIYHIIpaACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/ALC2m/8ApdBXQVz/AI1/5ANt/wBhbTf/AEugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK8d07xn4t8Cabb+EpPhxquqzadGtta32n5a2ukUYSRnCkITjLZ5ySTXsVFAGD4K0q80bwnbWuppFHePJNczxQnKRPNM8pjX2UybR7Ct6iigArgpNO1nz7nVBo95comoLNFply1osrL9nkhwpRtnlDejAO275X7kA97XM3Pjm0s7a7e90+9tZ4Jooora5eCJ7oSkiNoy8gQBtrYDsrfKQVBwCAbOi2Umm6Dp9jPJ5strbRwu+c7iqgE5PriszwD/yTnw5/2C7b/wBFLW+jFo1ZlKEgEq2Mr7HHFYHgH/knPhz/ALBdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAqldaXFcJEsUs9oYpPMU2spjBJOTlR8rA98g9TV2igCmJruO/uhPErWaRK8Lxgly3O5SO/QEY9cUW+qQT28k7rNbRxfea6iaID/vrFXKRlDKQwBB6gigBIpY54llhdZI3GVdDkEeoNEkaSxlJUV0bqrDINVptNt5bZIFD28UZyq28hix/3zii4tbl3tjaXrwLCw8xGjDrKvcEnkH0IP1BoAoP4cjtpFm0K4k0yVW3FEJeB/UNFkL+K7T71MsevpkNdadL6N9mkT9N5/nVgXdwLyZJ7JoraNCy3PmKQ2O20cjv27VJY39rqVsLixmWaIkruXsQcEH0PtQBlnXLvTR/xPtOkiiVyrXttiSEDsxGd6j1yuAe+Oa0bTVtOv2Asr62uGYbgIpVYkeuAat1UutK0++x9tsba4KnI82FWwfxFAFuisdPDVvbSFtMu73T1JyY7eXMfXPCOGUdegAFSSaZqIANtr1yHB5E8ELqR9FRT+tAGpRWKsviGyys1taamm7iSGQwSY56o2V9Bw34UreJre1dU1i2uNMLYw9woMZPHG9SVHXvigDZopEdZEDxsGVhkMpyDS0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP8AjX/kA23/AGFtN/8AS6Cugrn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFcp/wjviKWz1OG+1rSLk6i4V2fRnwICrK0RBuCDwRg9B82Q27jq65SbxVq8NxNYtoMH9ptOi2cBv/wB3LG6SOC8gj+RwsMmVAYZ2/MQ24AHURRiGFIkJKooUFjk4HqawvAP/ACTnw5/2C7b/ANFLWxp19Dqel2t/a7vJuoUmj3DB2soYZHrg1j+Af+Sc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKrXWnwXlu8MgeNXbcWhkMbbvXKkHNWaKAKNxY3LQ26WWozW7QkZLIsnmj0bPP4gg1JcrffarZ7R4TCHxPHIpyVI6qw6EHHGOfarVFAFSG/E120H2W5Tbn948WEOPQ06z1Gz1GNnsLqG4VThjE4bafQ46VZqNoIWjkRokKyAh1KjDA+vrQBJSOiyIUkUMrDBVhkEVnpp9xYWdpaaPLFFbwfKUuFaUlOwB3AjHvntVhrm4XUo4BZyNbuhJuVddqMOxUnPPqM/hQBQfwro5Yvb2gtJN24SWrGJlPqNuP8A69Nk0jUrdVbTNbuC6H/VXirKjjPQkAMO/IP51o2eo2l/5os7hJjC5jlVTyjehHUVZoAxjf65bMPtWkQ3Ee7DPZ3OWx67HVe/+1Uq69GFDT2N/AmMs0lucJ9cZrUooAzk1/SncL9uhUngbztB/E1filjmjEkLrIh6MhyD+NEkaSoUlRXU9QwyKoS6JbCQz2BOn3J6y2yqN/sykYb8Rn0IoA0aKyWu9V09kbUIoLq2JxJLao4eP38v5twz1wePQ1Yt9b0y6mEMN9AZicCIuFfPptPP6UAXqKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAOf8a/8AIBtv+wtpv/pdBXQVz/jX/kA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArlx4Kc211HN4l1maWe4FzHcP9mElu+0o2zEIGGRtuGDYAG3aRmuori7q91+TSfEi6feSSzWWplUk3wxSxW/lRSskZaJkLDcQu9eQeWH3qAOvtraKztIba2Ty4YUWONAc7VAwB+QrE8A/8k58Of8AYLtv/RS1uW7+ZaxOGdgyA7nGGPHUjjBrD8A/8k58Of8AYLtv/RS0AdBRRRQAUUUUAFFFFABRRUdxCtzbSwSFwkqFGMcjIwBGOGUgqfcEEdqAJKK8U8M+IdR8Ladoup6yb2Zb/RZbhI/7XuNQN86iIhnSUZgI3dIlcHeQTwobYn8c6pHrFnrb6NeQBdLvTe2E9xPDEEingxMiSxqWO122kxqTu2kgDIAPU6K4LXviRcaLq2r2cWlWt8un2E96jw3sg3+SY98bkw7EfEmdoZyMLu2hgadqHjK9utKvLBtJWDUWmuLV4l1IxBESFZGdZlUEPtdcAY+bPzADdQB3dFeW2Gt3dmLW4uJLu+jn0fQmljfUJY8STXDxNKpGfmzsLDjeBgmtax+IeoXFtfPd6BFBJb2t5NCqahvEz285hZc+WNqlsYOCevy8DIB3lFYfhPWtS17SpLzVdJGlt5zJFHvlJkUfxlZYYnXJzgFegz3rcoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAoorG8YwmfwVrCpPcWzrZSuk1rO0MkbKpZSrqQRggfXocgkUAbNFeaX+q3+o6fpGjT31zFd6fqsNpqz207QyS4cKmWQhgJUPm8HOMZ4NXbT4lXN9PcxQeH5kLXC2+nzXBmhhuHMjJh5HhCqRtz8nm5zjOeKAO+orzTw94muLDQ9KF0qyObTUpo7nUNYlCr5V0qCORir7xh1AkO4jBwOacvxU1BrCG6Xw2hQ213cThr14zD9muBDINrwq3IZSuVU5JDBcbqAPSaKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCve2i3tq0JmmgLdJIJCjqfUEfyOR7VDMupRNbLZtbzxqAs7XBKuenzAqMZxnjA5x0q9RQBTlubxL9Yo9PaSAkZn85QF9fl68U77eP7S+x/Z7nOM+d5R8vpn73SrVFAEEF7bXUkiW9xHK8TFZFVgSh6YI7VPTfLTzC+xd5G0tjkj0zVW30u1s7eaGzVoFmzuKOcg4xkZ6GgC5UNzaW95EY7qGOZCQdrrnkdKriLULWwRIZkvZlPLXHybl9MqOvTnFST3j28lujWdxJ5vDPCAyxHj73IOOewNAFX/hH7OMl7R7m0k7PDcPhf8AgJJXHsRimvaa3Cd9tqUNwFPEVxBt3D3den/fNaUc8MrMIpUcqSGCsDg5xUlAGWl9q0TBLrSPO9ZLS4QqfwcqaeusKlxHDfWlxY+cSI3mKFGP93crEA+gOM9q0aZLFHPE0c0ayRsMMjjIP4UAPByMjkUVlN4csVnE1n51jLnlraQoCPQrypHtihTrdnEFKW+oqjY37/Kkdc9SMbcge4Bx26UAatFZb6teRY83Q71s9PJeJ/zy4ph1y4Az/YOqf98w/wDxygDXorLi8SaXLCjm4MZZQSkkbBl9iMcGnf8ACQaX/wA/a/8AfLf4UAaVFVrXUbO+QNaXMUoJIwrc5HBGKs0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFZUvhXw9OJRNoOmSCe5F3KHs4z5kwziVuOX5PzHnk1q15rd2dpJHraXmh3lzpQ8QtPdWi6ZKRdKbUKGVNmZB54DblB5G7OOaAPSq5/wD/yTnw5/2C7b/wBFLWnosV3BoOnxak5kvI7aNbh2OS0gUBjnvzmszwD/AMk58Of9gu2/9FLQB0FFQ3d5bWFpJdX1xFbW8Q3STTOERB6ljwKxf+E+8H/9DZof/gyh/wDiqAOgorn/APhPvB//AENmh/8Agyh/+Ko/4T7wf/0Nmh/+DKH/AOKoA6Ciuf8A+E+8H/8AQ2aH/wCDKH/4qj/hPvB//Q2aH/4Mof8A4qgDoKjuLeG6tpbe6iSaCZCkkUihldSMFSDwQRxim2d7a6hZx3en3MN1bSjMc0EgdHHqGHBp1wJmtpVtXSOcoRG8iF1VscEqCCRntkZ9RQBl2Hg/w1pXn/2X4d0my+0RGGb7NYxx+bGeqNtUZU+h4qA+AvCBhER8KaIY1TYE/s6HAXduxjb03c49ea5Twj8RL690ifWvE93bpp1rpsV5d+ToV3bmEyE7SjM7+cgCSbnVQB8pzjOOlufiD4btNJbUpru5Nqkjxu0en3DshRQzFlVCwUKQdxG0ggg4IoAsT+BvCVzNJNc+F9FmlkwHeTT4mZ8DAySvPHFSf8Id4Y+zPbf8I5pPkSTi4eL7DFtaUZxIRtwW5PzdeazNf8b29ro+rDSjNFqtnpk2oQR6hptxHHIsaBjgsEDY3KCFbI3c9MVbHjfRQzRPLctcI80TxJYzk+ZFEJXQfJydjBlx98fd3UASv4I8KSgCTwxozgRrEN2nxHCL91fu9BgYHaq138P/AAzPYT29lo2n6ZJPC0BubKxgWRUY5ZRuQqVOTlSCDk5HNQ6X8RNH1DS9Lu5otRtH1K1+0RRyaZc7SfLZyiv5e1m2o5ABywAKggjMunfETwvq09vFp+ovM9yY/KxaTAEOMoxJTAVuQGOAWBXO4EUAW/CvhSw8IaXJY6adySzGZ2+zwQ5YgL9yGNEHCgZC5OOSa264fxB8QINN8K3d7p19DNfCSf7OkmnT7VEUuxkkXIKcgpvYqpYggH7p373Ur228YaVYI1ubK9gnZ1MTeYrx7SCH3Yxhum38aANmivOoPiJe6tq91a6UbW28y4+yafFeWcxaXEux7rflUeMc4jTn7m503YHQW/jOytfC8OqeIJRb4vZNOlkhgkaMzxzvASAAxVWdDjceNygnJ5AOlornbXx54dvbW6uLe+kaK0t2uJi1pMu1FOHABQFnU8FBlgcAgEgVoaLr9h4ggmm037VtglMMgubOa2ZXABI2yqp7jtQBpUUUUAFFFFABRRRQAVXv9PstVsZLLVLSC9tZcCSC4iWSN8HIyrAg8gH8KsVBerO9jMlpJ5UzIQkgUMVPqAeCfTPGetAFG58LeH72KOK80LTLiOIq0aS2cbBCq7VIBHGFGB6DimyeE/DkrXrS6BpbtqGPthayjJucNuHmcfPyM8555rm11DxLc+A2eze9fUba7lS7Lm3ivY4UdjhR5bwPMV2cBQjAnDjhj0Woyalc+Ed/hyTz72aBDBNPIsJYEDLlvLdVbbkj92V3YyMZoAa3gvwsyoreGtHKorooNhFhVfO8D5eA2Tn1yc1F/wAIB4O2FP8AhE9D2ldpX+zYcEZBx93pkA/gKu+HLlrzw7ZzyS3csjJiRr1Y1mDgkMriMBMggj5RjjjPWtOgBscaQxLHEipGihVVRgKB0AHYU6iigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAI0t4Y5XljhjWR/vOqgFvqe9R2llHZRvHC8hRmLBXctsz2Geg9qsUUAVbayNsXP2u4lLDA81wwX6cUtrFdxK63V0lxz+7bydhH+9g4P4Af1qzRQBStk1OJZTeT2tydv7tYbdoefcl2/lR/aBgs1m1GB7dyxXZGDN3OD8o6Ec9Ku0UAVzfQCyF2fM8o/8ATJt3XH3cZ/SiC+t7mESxuyoW2DzEaMk+mGANWKiuLaC8gMN3DHNExBKSKGBxyODQBLRVe7sYL2JI51/1brJGynBRlOQQaSe1klu4Jo7uaFYj88S4KyjHQ5GfyNAFbUNEt72SKaI/ZLmKXzVuIY03k7SpySDkYY0z+yb7/oPXv/fuH/4ip7W8vZrpo7jTJLeIZxK0yMD6cA55py3d4dRMDadItvk/6T5qbTx/dzn26UAZ3m3WkarGL2+u7u0lhblrcNtkDLj/AFaZ6E9fSti2uYby2juLZxJFIu5GHcVDLdXSX6Qx2DyQNjdcCRAF/wCAk5rDistf0trbT7O5WWzHyif7Ip8sc/eHmgntyB3oA6eisj7Fr3/QZtf/AAAP/wAco+xa9/0GbX/wAP8A8coA16KyPsWvf9Bm1/8AAA//AByj7Fr3/QZtf/AA/wDxygDXorI+xa9/0GbX/wAAD/8AHKPsWvf9Bm1/8AD/APHKAK3jX/kA23/YW03/ANLoK6CuW8TxXkXhuAX91HcudY00ho4fLAH22DjG411NABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVV1HVLDR7F7zV762sLVCA091MsSKScDLMQBk8VarA8XWlzeabbpp9rqEt4k4e2msblYvs0gUhZJN0ih4xn5kw+QfumgDfrn/AP/JOfDn/AGC7b/0UtdBXP+Af+Sc+HP8AsF23/opaAOgoqG7mkt7SSaG2lu3RcrBCVDufQF2Vc/UiqumaldX6ym60W+0wx42i7eBjJnP3fKkfpjvjrQBoUVlabq97fXRiuvDupaagUt511JbMpP8Ad/dzO2fwxx1oXWL06r9kPhzU1h8wp9tMlt5WP7+PO34/4Dn2oA1aKytQ1e9s7zybbw7qeoR4B8+2ktgn0xJMrcfSpdU1K608xC00S+1TfncbR4F8vGOvmyp1z2z05xQBoVXv3SLTbl5rz7DGsTl7rKjyAAcvlwVGOvzAjjkYp9tK89rHLLbyWzuoZoZSpaM/3TtJXI9iR70txMttbSzyBykSF2EcbOxAGeFUEsfYAk9qAPN7DRvDN94Uk0e0+Jdzf6SLddLRI76xKw+ZhVXKRDLsFKgPu+8cDdgjcm+H3nCT/iqNbUyagNRchbQhpgqhcqYCpC7FIBBwyhuoBHE6bouowfDvStV1NLya6ij02yjsbfRbiKaCOK7jkk8xDueQgIfn2quAcD5qvweJ/FMuqazEy+JIdN8yExXEukb7i3TzZFlMai2CN/yywP3x2EtkkMFANe/+F+lrLf6pqHibWF83T5bS5ubiS2JW3ZAJAZHhLBfk3cthTuIxubOjY+CbKXVLXXLXxBqNzEzrdqitbtBcMbdYDJlYsnfGAflYDPKgVh/2r4vfxTpFqk9xcaZJbRrJNLps0Ausq4dnT7M3kvu2kBpYhx90g1Q8PXfivTPBsNoW1kWtpbafbTSrpQW4s3G5ZxBG0ZMyIBF82yTO5ypbGFAN2P4T2cdxpc48R6202kwrBZu4tWMKhGj+XMHGUbaQMBtqlgWANTW3wxt7RbdIvEeteXbizVEItcbbXPlKf3GcZOT3PrW94Um1K48NwSa00klyXlCyzQ+TJLEJGETvHgbHaPYzLgYJPyr90bNAHET/AAws57W6g/t/WY/thuPtDo1uGlWaTzGQ/ucAByzDAB+YgkjAHQXWgfatf03VX1O8R9PjdFgUReXNvADF8puzwPulRx9a16KAOUb4faeZHddQ1BGRmawKtH/xLt0qysIfk5DOiEiTeMKFAC5Bt3PhC2n8P2WkxX15ax2l1HeedD5XmTSpJ5u59yFfmk+c4A59BxXQUUAcHcfDme00y4Gla7qN3dNZ3FrHHeyQRxkTy+ZISyW5IOeRwRwAVIyDr+A9AvvDfh5rDUBbJiZnihtfK2RKQOAYoIFOW3H/AFeeeprpaKACiiigAooooAKKKKACq2ow28+m3Ed7NJBbmMmWWO4aBkUck+YpDL9QRVmqmqSW8WlzyXkcskCrl1ht2nc/SNVYsfYA/SgDBktfCU3hmxJ1ZRpLzAQXCazIqXUjEja0okzMWORhi2T61pXXh6O+urxrq8vFtriOJFhtbye3MewschkkG3O7nbtyAM7sDHI3aXFp8L7lZIdSvWm1ASwt/Z0pup0a5EheSFE3K2N2flUYA+VeFrpPEE95qdvLpehwQXFyPKe6gvnltUkt33ZCyCJwSSu0gAkAnO0kGgDY037H/ZdqdLeOSyMKm3eJ96PGR8pDc5BGDnvVmub+HUF9a/DPw3bara/Y7uDTLeKSAliybYwAGDKpDYAyuPlORk4yekoAKp6vqtpoekXOp6k8iWlqnmTPHC8pRR1O1AWIHU4HAyTwKuVh+Nba7vfAut2em2kl5d3VjNbwwRuilmdCg5dlUAbsnJ6A4yeKAJNN8VaXq0U72RvN1u0YlhmsJ4ZlDnCN5boH2nn5sbflbn5TjUnnS2h8yQSFdyriONnPJAHCgnHPJ7Dk8CvMF0fxJo2mSWunaHrV3LcXtpexXg1KI3EMKyI0lrO73AZ9qiVVALoVcA85Js/YfF0Wl6mBZazPMNXtri0P25IpGhE++VcfamXZsDDqm7eF8tVUYAO+0nVrPW9NS+06R5Ld2dAZInjYMjlGBVwGBDKRgjtSatq9nomnte6jI6QqQuIoXldiegVEBZj7AHgE9Aa8z0XR/Glvaa4kuk6jDPMbqbTW/tKOKKJJJ5JGhZI5mXzCDlZtpIMhGVCAm1ceHdZuLXTfN0zxBNbRa4LqC2k1hTcWduIgrCWX7R8+ZN7KN7kKcZH3QAek2d3Bf2MF5ZyrNb3EayxSL0dGGQR9Qah0/VrPVHvEspHZrK5a1uFeJ4ykgAYj5gMjDKQwyCCCCa83vdE8Zy6Xrfkxa1HfSWdxGTHq42XVyZlNvLbZlHkqqhyykRghgu16TSdD8T6Z4ouZ9M07W7aC6vpiJL7UopokjNmkaPIvnMzt5yA5wzBVwMAkEA9JvNVtLC8sba7kZJb+Uw24ETMHcIzkFgML8qseSM4psOsWM+o39ikrLPp6o1yJI2RUV1LKwZgFYYB5UkAgg4IxXmsGi+MBdaZLDpuqxrHcxSOmo6lHd/Z7gW9xHJOGaVj5RaaHCjn5HIReA0+m6Dr39leJftmj6pGbzT7ZQl/fR3T3Lp5hmjBEjHD7iADhcPj5R8oAO3Txfor6haWaXUhluwpiYW0vl/NnZuk27ULbTtDEbuNucirKa7Yvd3lvuuE+xIXnmltZUgAHXEzKEbHcKxxg56GuU1HQpvEvimzv9Jub630qWW1vL2QyQm3ujbyeZGqoQZVkDqgbmMYXB3HitPRdFi/tvV500KXSLK8Upc28zRFL6Qscz7I3YAkEgs2GfI3D5RQBq6b4k0vVrG3u7KeRormYwRiS3kicuASVKOoZeATyBxz05qpqnjfQ9Gu9QttRmu4n021F3dMNPuHSOE9H3qhUjg9Cfut/dOOavvDmvaNpqP4Lt57eZbh4ooZLhJ3WM5O+R52YsruqF8MXEaoFAYHMXizRPEN348utZ0jTbyUWFhbtZxvJbm01CeJ5X8uRWkDjHmja/G11LYbaoYA6l/G+hxXUkFxLeW7w2qXkpn064jSKFujuzRhVA5zkjbtbONrY39y7N24bcZznjFcTbalfw+KLrXNd8PX2lWL6TFC7zS28uJVkkPlhY5GZy3mKFAU7jx1IFW/Dmi3cHhK10u+hu4Lr+xYbWSZrjfCjbWGxU3/fXPLbRkFRuOMAA29G1/Tdfgkm0qdpkjYAl4XjyCMqyhwNyMDkOMq3YmqI8baE0t5GlzO72ZKuqWUzGQhyhEWE/fYcFT5e7B4NY+htf6PcPquuaZNZtPBp+jparNC53RvJmVSHwUJnOB9/CfczxWZpujavpmsa1PN4c1OW1uvOVorO+gQlnnZle0bzkaJWRi0mSh34KgksaAO1l8SabFp9leq1zcQ32DB9ls5p2IIzkqillAyMlgACQDg1Pf61p+mMVv7pISsLztuz8kaDLO2PuqPU9+OtcpP4dnOi+H7CXRp7jUbFFW21WN4V/szBHBbernKgKwRSHAw3BqbXLG4n1PXrREU3eo2cD2BkO1JvKLEwbu2GySPSUkZw2ADobbX9Pu9Gk1SF5zbxbg6tayrMrKcFDCVEm70XbuORgHIzUi8ZaTNaieNdSObj7OYv7JuhKr7Vb5ovL3quGX5yAvzDnmqXhuaeLXdRTUrC4tLjWZ21JYJXic2yRxwQBX2O3zHy94K5XkjcDxVPUNClu7fTBLoc8mrGdrpNUjkhH9mSPJvYFi4cjGEIQMHVQrcUAdTHq9nLrU+ko8n2yCJZnRoXVdjEgEORtbkEcE471FqniDTNGuLaDUbho5Lo4jVYnfABALttB2ICygu2FBYZPNYepXl3pHjLUNZn0i6k0230lU+0pLbhZHWRm2KGkBzhsAkAZB56Zi8a6PqmqNcw6ZZvcRavpU2lyTLIimzMh4lYMwJXDMTty2VX5TngA39W8SaXolxbwalcPG9wfl2QSSBBkLvcqpEaZYDe+FHrUFx4w0O0v7qzur1oZLWCSeRpIJFjKRgeYUkK7XK7huCkkdCBXMeLNJufGl9c2Gkf2lp52yaVqF6ktsbeS3YIzqyne5bDMF2hGBLZKjGbPiWPWtbvdRsx4TlntorOeG0mubi38i4Z4yCSBIXGeEUFQMMxYjgAA6LSvFGkazOILG4kE7K7CC4t5IJMIwV/kkVWypK5GMgOhPDKTLp3iDT9V1LULCya4NxpsgiuRLaSxKrEZADuoVuCD8pPBB6EVxWh6ffwXGi6bLBdxT22qy3+L2ZJbqO0MEibriSNmVmaRyi/MSyqCclGxqadc65p3ivXSPCuoS2+o6lE8V2bm1WJYhDDE0jDzS+P3bMAEJIxwCeADs6p6vqtpoekXOp6k8iWlqnmTPHC8pRR1O1AWIHU4HAyTwK85uofEOk6XruoatLqNgi2F1HdTy6sphuJnkAgltsyf6OAu8HIiA3r1xvWjosWua38MNbTQr6TVhdR3NtJbzyC5kmd49q+TOb+WONF3DIZ2OVfgEgUAemaN4j03XzOunPcCS32+bFdWkttIobO1tkqq204OGxg4PPBrUrys6P4i0jRLzT7Hw5rGotqEkc8V7/ayrc2qY/1M0n2pJJDG27aqybWVgNwOSaul6b46hvNOub6w8RPLDHpscy/2tCYXeMst1IU+0chk2jHcncRu+agD0201/Tr7QX1m3mf7DGJS8kkLoy+WzK+UYBgQUYYxniqGk+N9E1vVG06xe+F0hZWS50y5twrBQxUtJGo3bWU7c5wQcVzXw/03xFYa5enxDpOowQST3M1lJ9tjENukk8jmKSFJmVn+YMJNpPzlflCjNyOy8RSab42Sy0+40y7vbwzafNNJEfOXyIo8r5cuVOYmxuKH5lOQc7QDtpZY4IXmnkWOKNSzu5wqgckknoKfXiMnhTxxqOjanpt9DrlzDcafcRxx3N2sAR8O0ahlv5mf5iExIDkN8z4VVrp/G1yukeDYZiNc0pzqenIiy6wBNOCYleNXacrnZvVgzAFlZyT/rCAej1V1LU7TSLB7y/kMcKFV+VGdmZiFVVVQWZiSAFAJJIAFctD4c1vUfAsWnzX9xp139qllQ3VzPLLFAZHMcTyQTxuzBCgJ8xhkcl/vU1PDWr6P4biTz21y7tdSjvRGkswaRBtDIpubiU7gNzAF1XOPu8sQDqF1nT20P8Atj7SqWAhM7TSAoEQDJLA4KkYOQQCCCCM1nf8JroXlWrtdTJ9qdkWN7SZZIyrBWMqFN0SgsoLOFA3LzyM4Ys71PCs3h02zHVb5LvVVjeVNiM90ZhA5DEjmUJuAK/Keemcm+8NeIL6bxDdLpU8X/CVwzWjxvPDv0wNFFArviQqw2xs58tmOdowecAHb3Pi3RLO+vLS6vfKksommuGaJ/LQKodl8zG0uFIYoDuwQcYq3pOsWet2RutPeUxq7Rus0DwyIw6q0cgVlPfBA4IPQiuG8QeG9a1CS+sYdJS5t4rq61CKWaWPybzzbSSEQEbtwbdM3VduEX5ucDovAun32m6FNBqEF1ADdSPAL+ZJbpozggzOjMrNncAdxO0Jk5zQB0tFFFABRRRQAUUUUAFVNRDLAkwneFIJBLJsQsXUdVwOTmrdFAFaz1C3v4GmtvN2KcHzIXjOcZ6MATTLHVLXUWdbXzspjd5lvJH+W5Rn8KuUUAU4NVtbi+e0i87zUzndbyKvHX5iu0/gaadYtBqH2I+f527b/wAe0m3P+/t2/jmr1FAFO41W1tbxLabzvNfG3ZbyOvJx94KQPxNLfanbads+1ed+8zt8qB5OnrtBx+NW6KAOe8ZsG8P2rDodW0wjIx/y/QV0Nc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKy9d16HQbWOaW1ubsyOVEVqqs+ApdmwxHCqpJ7ngAEkA6lY/iPRJ9atI0sr5bGdC6+c0Pm/u3Qo6gbhg4OQc8FRkEZBANaORJokkiYMjqGVh0IPQ1g+Af8AknPhz/sF23/opa3YYkt7eOGMYSNQqj0AGBWF4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKjS3hjuJJ44Y1mlAEkiqAzgdMnvjJx9akooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/Gv/ACAbb/sLab/6XQV0Fc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACuf8A/8k58Of8AYLtv/RS10FcXb/Dvw6vi7UJpfCmj/wBnvY2qQA2MJXzRJcGTC44O1osnHPHXHAB2lFcXcfDvw63i7T5ovCmj/wBnpY3STgWMIXzTJbmPK45O1ZcHHHPTPJcfDvw63i7T5ovCmj/2eljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8gHaUVxerfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2Qat8O/Dsup6G9j4U0cQRXzPebLGFQYvs0yjcMfMPMaPjnnB7ZAB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeIfh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFAHaUVxfif4d+HbjwjrEOj+FNHGoSWM6WpisYUYSmMhMNgbTuxg5GKPE/w78O3HhHWIdH8KaONQksZ0tTFYwowlMZCYbA2ndjByMUAdpRXP8A/CA+Dv8AoU9D/wDBbD/8TWX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmgDtKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHhj4d+Hbfwjo8OseFNHOoR2MCXRlsYXYyiMB8tg7juzk5OaAO0ori/D3w78OwaZMmqeFNHM5vrx18yxhc+U1zI0XODx5ZTA7DA4xijSfh34di1PXHvvCmjmCW+V7PfYwsBF9mhU7Rj5R5iyccc5PfJAO0ori9J+Hfh2LU9ce+8KaOYJb5Xs99jCwEX2aFTtGPlHmLJxxzk98k0n4d+HYtT1x77wpo5glvlez32MLARfZoVO0Y+UeYsnHHOT3yQDtKK4u3+Hfh1fF2oTS+FNH/s97G1SAGxhK+aJLgyYXHB2tFk454644Lf4d+HV8XahNL4U0f+z3sbVIAbGEr5okuDJhccHa0WTjnjrjgA7SiuLt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOC4+Hfh1vF2nzReFNH/s9LG6ScCxhC+aZLcx5XHJ2rLg4456Z5AO0ori9W+Hfh2XU9Dex8KaOIIr5nvNljCoMX2aZRuGPmHmNHxzzg9sg1b4d+HZdT0N7Hwpo4givme82WMKgxfZplG4Y+YeY0fHPOD2yADtKK4vVvh34dl1PQ3sfCmjiCK+Z7zZYwqDF9mmUbhj5h5jR8c84PbIPEPw78Oz6ZCml+FNHE4vrN28uxhQ+UtzG0vOBx5YfI7jI5zigDtKK4vxD8O/Ds+mQppfhTRxOL6zdvLsYUPlLcxtLzgceWHyO4yOc4o8T/Dvw7ceEdYh0fwpo41CSxnS1MVjCjCUxkJhsDad2MHIxQB2lFcX4n+Hfh248I6xDo/hTRxqEljOlqYrGFGEpjITDYG07sYORitT/hAfB3/Qp6H/AOC2H/4mgDoKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHhj4d+Hbfwjo8OseFNHOoR2MCXRlsYXYyiMB8tg7juzk5OaAO0ori/D3w78OwaZMmqeFNHM5vrx18yxhc+U1zI0XODx5ZTA7DA4xijw98O/DsGmTJqnhTRzOb68dfMsYXPlNcyNFzg8eWUwOwwOMYoA7SiuL0n4d+HYtT1x77wpo5glvlez32MLARfZoVO0Y+UeYsnHHOT3yS3+Hfh1fF2oTS+FNH/s97G1SAGxhK+aJLgyYXHB2tFk454644AO0ori7f4d+HV8XahNL4U0f+z3sbVIAbGEr5okuDJhccHa0WTjnjrjgt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOADtKK4u4+Hfh1vF2nzReFNH/s9LG6ScCxhC+aZLcx5XHJ2rLg4456Z5NW+Hfh2XU9Dex8KaOIIr5nvNljCoMX2aZRuGPmHmNHxzzg9sgA7SiuL1b4d+HZdT0N7Hwpo4givme82WMKgxfZplG4Y+YeY0fHPOD2yDVvh34dl1PQ3sfCmjiCK+Z7zZYwqDF9mmUbhj5h5jR8c84PbIAO0ori/EPw78Oz6ZCml+FNHE4vrN28uxhQ+UtzG0vOBx5YfI7jI5zijxD8O/Ds+mQppfhTRxOL6zdvLsYUPlLcxtLzgceWHyO4yOc4oA7SiuL8Q/Dvw7PpkKaX4U0cTi+s3by7GFD5S3MbS84HHlh8juMjnOKPE/w78O3HhHWIdH8KaONQksZ0tTFYwowlMZCYbA2ndjByMUAdpRXP8A/CA+Dv8AoU9D/wDBbD/8TWX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmgDtKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHh74d+HYNMmTVPCmjmc3146+ZYwufKa5kaLnB48spgdhgcYxQB2lFcX4e+Hfh2DTJk1Twpo5nN9eOvmWMLnymuZGi5wePLKYHYYHGMUaT8O/DsWp64994U0cwS3yvZ77GFgIvs0KnaMfKPMWTjjnJ75IB2lFcXpPw78Oxanrj33hTRzBLfK9nvsYWAi+zQqdox8o8xZOOOcnvklv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccAHaUVxdv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccFx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8gHaUVxdx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8mrfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2QAdpRXF+Ifh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFHiH4d+HZ9MhTS/CmjicX1m7eXYwofKW5jaXnA48sPkdxkc5xQB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeJ/h34duPCOsQ6P4U0cahJYzpamKxhRhKYyEw2BtO7GDkYoA7Siuf/AOEB8Hf9Cnof/gth/wDiay/DHw78O2/hHR4dY8KaOdQjsYEujLYwuxlEYD5bB3HdnJyc0AdpRXF+GPh34dt/COjw6x4U0c6hHYwJdGWxhdjKIwHy2DuO7OTk5o8MfDvw7b+EdHh1jwpo51COxgS6MtjC7GURgPlsHcd2cnJzQB2lFcX4e+Hfh2DTJk1Twpo5nN9eOvmWMLnymuZGi5wePLKYHYYHGMUeHvh34dg0yZNU8KaOZzfXjr5ljC58prmRoucHjyymB2GBxjFAHaUVxfh74d+HYNMmTVPCmjmc3146+ZYwufKa5kaLnB48spgdhgcYxRpPw78Oxanrj33hTRzBLfK9nvsYWAi+zQqdox8o8xZOOOcnvkgHaUVxdv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccFv8O/Dq+LtQml8KaP/AGe9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccAHaUVxdx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8lx8O/DreLtPmi8KaP/Z6WN0k4FjCF80yW5jyuOTtWXBxxz0zyAdpRXF3Hw78Ot4u0+aLwpo/9npY3STgWMIXzTJbmPK45O1ZcHHHPTPJq3w78Oy6nob2PhTRxBFfM95ssYVBi+zTKNwx8w8xo+OecHtkAHaUVxerfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2Qat8O/Dsup6G9j4U0cQRXzPebLGFQYvs0yjcMfMPMaPjnnB7ZAB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeIfh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFAHaUVxfiH4d+HZ9MhTS/CmjicX1m7eXYwofKW5jaXnA48sPkdxkc5xR4n+Hfh248I6xDo/hTRxqEljOlqYrGFGEpjITDYG07sYORigDtKK5/8A4QHwd/0Keh/+C2H/AOJrL8MfDvw7b+EdHh1jwpo51COxgS6MtjC7GURgPlsHcd2cnJzQB2lFcX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmjw98O/DsGmTJqnhTRzOb68dfMsYXPlNcyNFzg8eWUwOwwOMYoA7SiuL8PfDvw7Bpkyap4U0czm+vHXzLGFz5TXMjRc4PHllMDsMDjGKNJ+Hfh2LU9ce+8KaOYJb5Xs99jCwEX2aFTtGPlHmLJxxzk98kA7SiuLt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOC3+Hfh1fF2oTS+FNH/ALPextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOADU8a/8AIBtv+wtpv/pdBXQVx/8Awgeh23jjSr+w8NaVBbW1pcl5IrOJNk/mW5ibAGdwCy4YdOeRnnsKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKwtM8Ryahr89i9msVsfO+yXCzbmm8iQRTb02jZh2AXBbcMn5elAG7RRRQAUUUUAFFFYvivxGnhfQ2vjay3kzuIoLaFHZpHOT/ArMFChmYhWIVTgMcAgG1RUNncC7sbe5BjImiWQGJ9ynIzwSBke+B9KmoAKKKKACiiszX9Vl0bTo7uG2S4BuoIHVpTHtWSVY9wO05I3g44z6igDTorJttWvW8Sy6be6ckEDQtNaXCXHmNKqMqtvTaBGcspXDNkZztIIrWoAKKKKACiig52nbye2TQAUVx0vjm6isdBlOkw+dqkzRSRm8IWMrIEZI28v95IQWZVITKxuSRiuxoAKKKKACiiigAorFu9duNP177PfWMcWmNBJIt8LjcwZFDNuj28Jgn5txOVxtGQTP4e1g69oqag1q9oXlmjMEjAsnlytHzjjPy5xzjOMnrQBp0UUUAFFFFABRWL4r16Tw1oEuqJFaSJCwMou7wWyheejFWBcnCqpxksORTbbxFJP4nl01rILaBnihuxNkySoqM6lNvAw+AcnJVsgcEgG5RRRQAUUUUAFFBOFJAz7DvXDXXxIFl4fnvJ7K1lvIr17Qx2d49zAmxQ0kjypEWREBw5MZ2kenzUAdzRRRQAUUUUAFFFY2q+Ik03XNL0uO0kupr+R1bYwHlAQyyLnPUsYWUDgcMSRjBANmisvQtTvNRhuk1SxjsryzuDBNHDOZoydiuGVyqEgq69VGDkds1qUAFFFFABRRUF7eR2FlJczBiqAYVBlnYnCqo7sSQAO5IoAnorj9M8dTanqXh62TSljTWNOhvnL3XzxCSN2wi7MSBCgDtlceZHwdwFdhQAUUUUAFFFFABRXON4s8rUtYhmtAsWmqmwbpFnuGbhdqPGqlWb5VdXYE8HFa2jaj/a+g2GpeV5P2y2juPL3btm9Q2M4GcZ64oAu0UUUAFFFFABRXPeK/FcfhlbJBbNc3F7NsUHeI4YxjfLIyI5VF3KM7Tyy5wMssujeIpNU1S5tZbIQRDe1pKJt5nRJDGxZdo2HcAQMtlWByDkAA3KKKKACiiigAoqtqV/BpWl3N/eFhBbRNLJtGThRk4Hc+g71yNp8RxdLoyNprQ3GpXGyaOQzKtinmeWBKTDlJS3yhGCqWyA/wB0sAdvRRRQAUUUUAFFFYl1qmuQ61LaW+j2k1u0Dvaym/ZXkddgw6eUQiZf7wZmwMhSeKANuis/Q9Sl1XSY7q5tvsk++SKaESbwkkbsjANgbl3KcHAyMHA6VoUAFFFFABRRWVrl/qenxQyaXp9teqXCzefdtCVBYAbAI33MSeh2jjrQBq0Vz/h3xLNruq6vaSWKW8enzGJXW48xmId1Iddo2NhA4GWykiNnmugoAKKKKACiiorqc21nNOsUk5ijZxFGMs+BnaB6npQBLRXG2fj4zeH9Pv59PiM19fRWsaWd350JR5o4zMJCqkqpkAPyj5vl/wBquyoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArJsfD1vY63c6klzcytKGEUEjL5dtvYNL5eFB+dwGO4tyONo4rWooAKKKKACiiigArO1rR11m0ijF5c2E8EomgurQp5kTYKkjerLyrMpyp4Y98GtGigCK1tYbGzhtLWMRQQRrHGg6KqjAH5CpaKKACiiigArN17Rl17S/sT3tzZDzo5vNtfL35jcOv31YY3KO3atKigDJsdClsvEF7qj6zqF0LtQv2OcQ+TEAcrs2xhxjkYLEfMScnmtaiigAooooAKCMqQDj3HaiigDlf+EDtzpen2MusanItlIzGRvI3Tq0qylXxFgYdFIZArjHDCuqoooAKKKKACiiigDCu/CsWoa7Pf6jqF1e2c8H2d9JuY4JLTZjkbTHv5PzH5uSBngAC14f8P6d4Y0kado9ulvbCWSUIiKoBdyxGFAGBnA46ADtWnRQAUUUUAFFI24KdgBbHAJwCfrXB+F/iJqOvat4o0rUNEstK1Dw8Pnik1NnWUlSVfd5I2xkDO7BIB5XpkA6zW9I/tvTzZPfXNpBISJ1txGfPjIIaNt6NhSDyVw3oRUVv4dtrfxDLqyXFwWdSEtiy+TEzBAzKAM5IjXOSRwSACzE04PF9nYaTYzeNLnS/Dl9eKXSzuNRXOM9i4Qk4IyNvBOKu3vijQNNup7bUdc020ntohNPFPdxo0SEgB2BOQpLKMnjJHrQBq0VzGm+OdNuV1q41G70ux0/TLsWy3v8AasMiSAgcvg/ujuJXY3PFZmv/ABT0rTLjQW0abTdasNU1NNOuLu21JSLRmAIY7VYEY3EgsuMDrnIAO6orMbxNoK6GutNrenDSnOFvzdx+Qx3bcCTO37wI69Ris248f+H7fxjp/hv+0rVr2/gM6fv1AA+XYM55Z92VA5IBPpkA6RgWUgMVJGAw6j865qXwRb3FiYrnVdQluZJmluL39ystyGjETI4WMJtMaqvyqD8oIIPNZ/j74jweDL/SdLtbW31DVtVkZYLWa+W1UKFPLOQ2NzYVcjBJPIxW/p/iXTL24+wSX9jFq8UAlu9NW8jkmtuAWDAHOAWAzjHT1oA1wAqgKMAcADtRWXYeJ9B1WSGPS9b069edWaFbe7jkMgU4YqFJyB3x0qhaeOtDvvHN34Vtr6B9RtIVkkTzVyWJbMajqzKFy2OmRnvgA6OiucvPiB4Vs/Dd9ry69YXen2I/fS2lyk2Gxwg2k/Mew70sHjzww2jadqN54g0m0j1GLfB5t/EFcjhlViRu2t8px0PFAHRVh6r4P0bV9ZstYns4Y9UsnLw3yQRmYfu3QAsykkLv3AdNyqe2KoWnjSS4+K1/4Nk05I1ttOW/jvVuCxkUsq7THsG05J/iPAHrgbl3r2j2Gp2+nX2q2NtfXWPs9rNcoks2TgbUJy3PHAoAi0DRX0LT2tJNVvtUzK0glvvK3ruOSMxogIySeQTyecYFalYreM/C6rds3iTSAtiwS6JvosW7FtoD/N8p3cc454qyfEOirqV1p7avYC9s4jPc2xuU8yCMAHe65yq4ZTk8cj1oA0aK4nxh8T9I8PeDrrXNFutN117eFbkWkGooGlhMwhMilQ+VDnbnGMgjOa6GLxJpJuLOzudSsrbUby3FzFYyXKCZk2klghIJACtyB/CfSgDVqrqOl2GsWL2er2Ntf2rkFoLqFZUYg5GVYEHB5qhbeMfDN5HFJZ+ItJuEmuFtYmivomDzN92MENy57KOTWb4m8e6fo3hPW9X0Wax1qfRFzdWkN8oMZ3YKsVDFG4bgjkjHFAD9P8A6bpU2imxubqGDR4EiitlEQjlKLIokb5Nwf99JkoV3bjuBHFdRWFpnjDRr6HSo7jUbG01LUrSK5i06S7TziHXdgKcM3fkDnBrQs9a0vUL66srDUrO6urNttzBDOryQHkYdQcqeD19KALtFYGoeLLSy8RjSQEJt7Y3uo3MsyxQ2Nv8AMFZ2P8TFThfQMSRgZkTxr4WkjkePxLo7JHD9odlv4iEi3Bd5O7hdxAz0yQKANuiuR8aeNYNC0KwvdN1TSFe+dXga7uoVSeHGS6F5oww+ZPmDHAbIVuAda88XeHNNuJbfU/EGlWdxBGsk0U97GjRq2AGIJBAJZcE9cj1oAjuvCdhqkl2dfP8AbUNxxHb6hBC8dsuc7UAjHfBy248Dmr+jaTa6FolnpWnpstrOFYYxgAkKMZOABk9Tx1NNu9d0iwnsob/VbK2l1BtlnHNcIjXLZAxGCfnOWXpn7w9a5f4h/Euz8DaZJNbiw1O+gePz9NOoCGdI3YKHCBWJGWXqAMHr2IB29FUW1vSk1caU+p2a6iY/NFmbhRMU/vbM7scHnFZV3430g6Z9q0G+0/W5drSJa2d/G0k8aYMvlAEh2VTnbwM4BIzmgDo6Kq6XqdprWk2up6bMJ7S7iWaGQfxKwyD7fSrVAGTrnh23117dp7m4t/KDxyCApi4hfHmQvuU/I21c7cNxwwpdM8P2+l6ld3kVxczNcE7I5mUpbqXZ2VMAHBZifmJPQAgAAatFABRRRQAUUUUAVtRsIdU0u5sLrcIbmJonKNtYAjGQexHUHsaxY/BdqlxaTvqN9LLC/mXLP5Q+3MJBIhlxGB8rjI2bPTkcV0dFABRRRQAUUUUAFUL/AEv7Yt0Yr25sp7iBYBPblN8IBJym5WAJ3c5B6D0q/RQBR0bTW0fR7ewa9uL4W6bFnuRGJCo6A+WqrwMDp25yeavUUUAFFFFABUNzapdeUJS22OQSbQeGI6Z9gcH6gVNRQBjaR4bg0fVdQv47y6uJL08pPs2xLvd9qlVDEbpGPzliM4BFbNFFABRRRQAVFc26XdpNbyFgkyMjFGKsARjgjofepaKAOSPw20C4sYodVhGqXEV2l2l7d28BmVldHKjbGqqreWAwVRuBbPJJrraKKACiiigAooooAKKKKACiiigAorM17xDp3hqyhvNYnW2tpJ0gM8jqiRluhZmIAXjrVaDxn4dmjhdtasIRcBXtxNdRqZkZiiOo3ZKswIU9zQBuUVhSeOvCUUlxHL4p0VHtSROrahEDEQ23DDd8vPHPfipF8W6KdTaykv4Im8uGSKWSZFjuBKHZRGc/MdsbHjtzzQBs0VzI+I3g/wDtC5tG8SaUht7eK5eV72IRlJCdpDbsH+E/R0/vCrx8XeG1k2N4h0oPsZ9pvY87Vj8xj97oIzvJ7Lz05oA2KKzG8TaCtrLctrenC3hhjuJZTdx7Y4pP9W5OcBW7E8HtUcXiWym8KT+II0mNnDFNMVAXeyxFg2Occ7Tjn06UAa9FYE3jTRoPE9hoM1wsd9fW4uEWSRECgnCKdzAszENhVDH5GJwMZm0rxPY6sbfyUmhW5sVv4WmCgNETjPBOP4Tz2Ye4ABs0Vjw+L/DVwyC38Q6VKZJIokCXsbbnlBMSjDclwpKjq2DjOKE8YeGpby4tIvEWkvc2xInhW+jLxEMEO5d2V+Yhee5A60AbFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXnmu+CNSm+MWmeI9H8uPT72xkstcyR88akNH8uQSWICE9lFeh0UAeQ/GHwp4o8UalPbaFoUV1ZzaM8AvIZIYpmuPNDCOR3YP5QVSQq/KWb5sgZDrLwZqeofFbRdU8QeF/O0qHwsmmXDXbW0qx3GWZgUDkkYYpkA/ePbmvXKKAPnTX/AA/q+h3+pajqGhanFPP4wi1TR0s0gvGm2LI3NukoZwFQ5UFSAwbPBFTabodxrXhvw1Y6DoGtXraN4n/tDWINUtobN48gSECGSXAVhICqgtwDkjIz7xqmjaXrloLXW9NtNRt1cOIbuBZUDAEBsMCM4J596fp2l2Gj2KWekWNtYWqElYLWFYkUk5OFUADJ5oA8K07wD44t9I0q4Gm31nPp3iS5v2tYLm0MzQTKAJI97PEXT5uH/vHB710fhrwLrHhr4g+G9QsdLuZNKt9Dk052u7yFprYm4Mi+btwCQhAAjDAEBc4G+vXKKAPPvHmj61qPxC8FX+l6PcXtnpN1LNdzxzQqEDrsAAeRWJGMnA6dMniuX8P/AA/8Uafrvh62ubaRYtC1a+1CbVvPjIvEm+6iDeX3Nuw28KBg/MeM+00UAeb/AAf8IXPh/QLhvEPh+PT9VGoXEsc0hhkkMchBGHRmxxgEZ7Vn6t4G8RX3jbx99jgS3svE2lwwW2oGdQkTpEyFWUHfksR0XG0sc5G0+sUUAeD3fw58Wa1ousS/2W2nSN4VttHh0+e4hJuLiIqxcFHZQAAVUsQfmOQBU/j3wl408SaXa2Vn4XjVG8PfZWkiuLdbgXAlBWKWUuCY9qZ2oSu9/m3AAj3GigDyzwh4d8RWnxbTW9S0S4tbE+GoNPad54GxOuxmG1JCccEZx1Hpg1l+N/h94n1TWfGUGmW7XMfig6YbXUPPRU077PJlw4Zg/bI8tW69q9nooA4CHwZqVn8XrjVbfY2hanYwyagSQGa8t3HlHHXkHOcfwnJ6A814b8B+IdJ8V30+qW+q3K22rXuoWM1vdWi21ws0ZHzBh5xkIIXaxCZAO4Ac+yUUAeC2nwz1uD9mufw4vhWOPxVIXhYrJb75Fa5WUt5u/G3aiAjOcovHANaFj4A8Rnxzc3epWurCwvJ9Ov4Xtbu0VYJYIwDHcbg0nyEEDyiykH3yPaqKAPO9C8EarpXjDxWsbrb6Jezf2hpjowDRXcsTRykAHIx17ffGMkHHA2Xw08VW/wAOb/Tp9K1SXV49Hk0mKI3tkLSRWnDqYgu1z0LEykMMkDdnj6CooA8j0rwr4js9f0K5sdGu9OfyrSHVTcXFvPaypFbbDIVDl450b5VMeQQoycE4T4U+A9d8NX1mPEMWpfadLju7ZLk3NqbOeKWbfuRUHnMzEK2JSMYJz/DXrtFAHmP2K50/4neP4njkmn8QaTbT6ZCGUef5MUkUiKWIXIZkJBIxvBOM1wei/DvxTp1v4aWbwZMz6bot/aTlJ7M/6RMZNjD99zwwy3v9a+hZrWC4eFriCOVoJPMiLoGMb4I3LnocMRkdifWpaAPny98CeOLn4e6NoP8AwjADwaFcWc8sc9ss4n3kxo0vmZ8kgA7VPJOHGM0/W/Avi7ULyGYeFLiZk8Droas1zaZS75ywzLwuGI3D1PGK+gKKAPB5vhz4purjSf7QstV+xz+F7bSL2LT7qzSW3miIyGMu4eWxG7dEd3HTsY/FPw98Wy6J4w0e20CTVpdW1qLVLTUBdQBQgK5Q+Y6uGUAqPlwQT06H3yigDx3T/A3iBfiNf32pW2rNZT61DrNnLb3VosKEIVZJ9wabKoWQKhKNnGVHzVf+Guhr4J8K6xq/jPRYdJuYL+6vRd3DQSOIX5GHRmxxkYz19c16nUVxawXaIt1BHMqSLIokQMFdTlWGehBAIPYigDkPg/o1/oHwj0DTtWVku44GkeNxhkDuzqpHYhWAI9RXaUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAYfifRdR1mGxGlaja2Mlpdrc7rmza4Dlc4GFkTHX1Nczqvw91zV5mmuNf0lZTZyWqBNDYLCJJEZig+0ZGfLHBJOWY5xhR6FRQB5//wAIL4p/0xk8WafBJeEea9ro8kLMgbKxbludyIoL4EbIcuzElmJLNN+G+r6ZZwRReIbJ3s4LGG0dtLfC/ZQyqXHn/PuDtnBXnH0PodFAHndt8OvEFjZmGw8WW8Bks4bWd102RWkEUkrDDJcKyArMQdpDZUEMv3ar6b8K9U09bEHXNJn+wtY+W0miMWZLSNkjDH7Ryed2eMMMgV6ZRQB53Z/DfWrSS2nPiSye4s4LeO3b+ynCboZJWUuvn/MCs7jAI5CMCMYO1beEby1+HFx4Xj1O386aGaFbsWRCIsjMT+6EnUBiOGAzg47V1VFAHIXPgie8vLWa41G3KNFaJqCLZkGdraTzY2iYyHyst94HfkAYKkbqt+HvCsuhzl5b9Lpbe1Flp6i3KfZ7dWJVW+Y72+6Cw2ghBwOSekooA8zh+FurW8AWDXdJjlFsIBKuiOCD9q+0Fv8Aj4/ibGR3wDUvgrRfE1lrWoz3dkNPFxGdst5F5gU+bu2IqXsihcM/3UhGdpweVr0eigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDL1zxFp/h2GCTUzdBbiUQxC2sprks56DESMRn361JpuuWGrW0E9g80kczOgJt5EKMhIZXDKDGwIIw+DkYrD+IGm3mr6Zp9nZWOoXS/b45JpNPukt5YEXOWDtIhB542kmuXbSvFVrZWelW+j6rEbS0u7e4v7C9iEV5I+Ck+w3MbtI5BZmba4Z2w/O+gD0S/1yx0y8tra9adHuZUiiYW0jIXckKC4UqPunqRjjPUZ0K8b1LSfH91bpDaaZqkdy8VmVu5ruCaOCeOaUvN5T3J2ko0Z2qWGRjLBQTcbTPEOBNdWevaJbRpHKLi58RGWKzgXJuo5z9oJdmG/ZIAxXfGcx7OAD1io550t0VpBIQzqg8uNnOWIAyFBwMnk9AOSQBmvDrG28Y678P7W60ODXrr7dp9sEuZde+dbkRyeZcKEuUyjExrsLjBBYxEqQ/Rx2vjVr5rh9M1wrJqVrcBXvoo/KQOTMpVbtkdNny7QEHC4RiWcAHqVMSWORpFjkVmjba4U5KHAOD6HBB+hFeLWvh34go8K6qPEl0RvNwbLUUgR28lwSrNesxDyeURhYggU7VTcwpD4U8cx2t69lb63Z3F5dx3Nw66gszu5tY13ov22NRskWUMpbad0Q2uqDYAe20VyvgTTdSsbPUZdaTU47qa+l2Lf33ngw7yYyiiWRUGGxjIPGDkBa6qgAooooAKKKKAMHVvFtppGuW2mTWl3M83k+ZNCqFLcSyiGIvlgxDSHHyq2OpwOahTxdPJNcwr4Y1oyxIkkUY+zE3CsxClcTYThWP7zZ0x14ql4n8L6nrHi/SdUsxY7NPZGhuZJXjns23nztgVSJVljOwqzKBjI5rS1Oz12G31O50JbGXU7qREgN3M0aRQqoAGQjZIYyMBjGX5JxQBp6RqkGtaPbajarIkVxGHCTJtdPVWHYg5BHqKuVQ0K2uLPRLa3vILe3mjUq0VtK0qKMnA3sqljjGWIGTk4q/QAUUUUAUNa1eHQtHm1C5jklSLaBHEBvkZmCqo3EDJZgMkgDPJA5rIi8cWdw2mw29jdPe6hLNELIy26TQ+TIY5SytKAwVlOfLL5AyMjmtHxPp11q3hq8sbFbWSWdQpiuwfKmTcN8bkAkB03LuAJG7IGRXOab4V1a30LSNDubPTfsVnOkyzC+kkksVjlLxRRbogZAqBUDsyHBOQejAG/pXie11fUpbOG3uYcB2t5plUJdrG+yRo8MWwrEA7gudykZBBrZrlPD/hrUNP1yK41BrY2+m29xaWBgkYtLHNMkhMilQFZRFGvBbPzHjOK6ugAooooACQqkscAckntXLN44Mcz283hvWYrstGttbP9m33ZfzCNmJsLhYZGPmFMBfXArqa5XXvDNzqtjdgQW091cXqTQySXk1v9kVU2K6vFhyw5O0Mmd7LvAOaAFg8f6bdalZWltaXsouo4XkmCIFtTK0ixpIC+/cWidflVgCOSBzXU157D8Pr/Ttd0GTT5bea30qKGNNQuZ3F2mGc3AKhSsomDc7mXafmAJAr0KgAooooAKxtV8Qvpd/BANG1C7hkkiie7tzCIoWkcIobfIrHlgTtVsA1s1SvLOS71CwfKiC1kaZhnln2FVGOmPnZs9iq/gAZn/CYW/2XUHOnX3n2Wof2eLQCMyXEpVGXZh9uGWRTlmXAzu24Naul6jDq2mw3tsHVJAcpIAGjYEhkYDPzKwIPuDXKr4d18T6vd+Tpq3Da0mpWCfa5CsirCkJSQ+UChKITkB8Fu+Oeh8N6VJo2gw2k7q85klnmKElfMlkaRwpIHAZyBwOMUAalFFFABVXUtStNH0y41DUp1t7W3QvLIwJwB7DknsAOSeBzVqsTxfoTeI/DU2nosMj+bDOsVwSIpjFKsgjcgEhWKYJAOM5wcYoAanij99okd3o2pWZ1maSCLzxEDCyxPKBIBISNyRuRgHGMNtPFXNO1lNR1LUrIWtxby6dMsTmbZiTcoYMu1jwQe+D7Vy1n4S1bTo/DMVjbaZHb6fq1xqFzbpdOqWySxzRiGACL5gouGPOwfIAAA3y7ujafqdr4n128vorRLS9kia2aG4Z5CEQId6lFC9AeGbrQBu0UUUAFFFFAGDD4qhu77VrfT7C4vV0sMsstvPblXlUAmEAyhlfn+NVXjrjBNWXx7p8enaffLZ30ttd2cd/NIixgWVu+MSS5ccDJyE3H5WOMDNSf2ZqkusX+qyadpsF0tpJaWgivHP2pS+5DM3lDZg5wAHx5j8nPPPSfDy71Tw94d0rVora2awsI7K9u7LUZw8sabQYQiqiyI4QZ8zIXLAKc5oA9FooooAKKKKAKWs6ta6Dot3ql+XFvaxmRwi7mbHRVHck4AHckVQHimH+2LGxfTr+OK/AEF68a+Q0hjMvl53bs7ATnbtyCu7dxUfjDw3N4m0Zra11S50+ZEk8swiMq7NGyYffG/wAvzH7oB54NUbLSvE9vrGlwXKabd6Xp0EaJdS3TfaTJs2ySGNYVQnBKKAy4DMxzkKADd0XWU1u0mmjtbi1aC4ktpIrjZuDI20/cZhj05rRrC8K6fqenW+orrEVpE9xqE1zELW4aUbHbcNxZEwR0wM/Wt2gAooooACQqkscAckntXMyeObK30m+vr6xvLI2k8cAt7t4InmaQKY9paQINwYfK7Kw/iA4z0rbgp2AFscAnAJ+tcfaaJrFnb6ncQ6DoQn1SYNcaYL+QWrZDCSYv9ny0j7gGHlgEKCSTnIBtJr//ABOdP0y5028tZ760e5UymIrGUKho2KufnG9emV9GNa9crB4e1Ox1zwz9lFrPp2k6fJZzTS3DrMxZYwCqbGB/1Q6uPvH056qgAooooAKx9U8RR6Tqdpa3Gn3zwXEkcLX0aKYIXkbbGrEsG+ZsLlVYAsMkZrYrndctvEV5r1iljaaVLo8TLJM1zdyLL5gYbW8sRlWCcsFLLltpyu3kAgg+IOkPZ3N5eRXdhaxwLcwS3Ean7ZC7bEkiVGZjuYqApAfLr8vzCug067lvtPiuZ7G4sJJBk210U8yPn+LYzL78E9fXivPG+FzSW91ctbWnmmSH7No8t9PPZRxRyF2j3SAlQ+eiRhV2oArbSW7Twpoz6B4attOl8tWjaR/KhJMcAeRnESEgZRAwRTgZVRwOlAGxRRRQAVV1G8ewsnnis7m+kBAS3tgpdyT0BYqo+rED3q1Wfrh1caPP/wAI5HZvqJGIftsrRxKfUlVYnHpjn1FAGVD43sbptIis7S5mutUDsLTzII5rcI22QyI8ik7GyDs3/dOM1e0vxEmpardae+nX1jNBGsyfa41UTxMzKJE2sccqcq+1xkZUZrHj0PV7m00qwvtL0mG3tp4rqS4ivpJZYZI5S42gwr5hcDDOWQ/vH+U/xXdCtvEX9t3t54htNLiWUbIXs7uSZhGD8iENEgXGWJOWLFuwUCgDoqKKKACiiigDDj8TiTVrvTv7I1JLiG3kuLYSJGovlRgreUS/BDMg/ebPvqehzVb/AITiwk03w/dWlrcXEviCFZ7KzEsEcxjKK5bEkig7Qy5CljzwCMmm2sHik+IdQvr6w0YxLE8enlL6Utt4KowMICb2G53BbAVAFO3dWfYeGdZj8C+H/DV/Y6VItna28F3dLeOWhaDaEkhUwjc3yhhkrtJ/ixyAdvRRRQAUUUUAZ2raymkPYia1uJkvLpLUSQ7MRM/CltzA4zx8oJ9qrXXivS7LVL+xuZWRtPsvttzKwAjjT0LE43Y5x2BBPUUzxTp+p6jDpq6TFaSG31CG5m+03DRYRGydu1GyT6HH1rJt/CGq6R4qutasNVl1JZLaQR2d/JFEhleXzMF44CwQZ4PzEcDkUAdJomq/23pEOoCzmtI51DxrLLDIXQjKuGid0KkHIIbpV+srw5pj6VpPkzQ29vLLNJcPb2rloYmkcsVQlVJGSSTgZJJwM4GrQAUUUUAFcxc+OrOHQdY1q203UL3TNJR3a6gWILchCfNMW+RSwTDEkgA4O0seK6Zl3IVyRkYyDyK8wtPhrqWm+Ctf0jTLbSLa4vtIGkReVO6R3OA6fapiIsrJtk+6A33cb8EbQD1Cio7dpmtomuo0jnKAyJG5dVbHIDEAkZ74GfQVJQAUUUUAFZ2va5aeHdFm1LUHVYYtowZY497MQqqGkZVBJIHzMB71o1R1gXx09l0yxsr+ZjtMN7cNDGVIIOWEch6dtvOaALFpPJc2cU01rLaSOoLQTFC8Z9CUZlz9CR71NVHRNOGkaFZacpBFrAkQ29BgYwPQDoB6Yq9QAUUUUAFFFFAGLp/ie11HW5tOit7mMKZVhupFURXLRMEmCYYtlHO07lXOCV3AE1tVymj+GtRs/ESTXbW39n2L3klm0UjGWU3MokIdSoCbPmUYZt2QTtxg9XQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFcp4/vrzTtN06ez1XUNOV7+OGZtPtEuZXRsggI0UhJ442rmsbRvFGu2H2i518Xl3Fb6Z9p+zvHBayGNbiVVnfzDGI2MKo7qzALg4A6UAeiUVyNl8RtMv7a3vLex1FtPktxPcXqxI8VmDGZAsm1y2dq/eUMvK/NyKwIfirBqurWd7okWoXlmkN0l3ptsbWZt6LDIsm9JCvCSN0k/wBnG7igD02iuXtvHdle36wWWnX88E/mpZ3iiIRXk0alnhTLhlf5XH7xUXKN83TPToxaNWZShIBKtjK+xxxQAtFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAZusaBYa8LYaiLg/ZZhPD5F3LBhx0J8tlz9DkVS1jwToevX7XupwXUlwyRpujv54gojkEiFQjgKwcAhgAfet+igDm7LwD4e0942tLe7jEaeWYzqNw0cq5Y7ZEMm2UfOwAcNgcdABSt4D0GSyjtZk1CeKNiymbVbqRgGUKyb2kLGMgDMedhwMg10dFAGHD4O0O31C6vLa1lglugwcQ3UqIhZQrPGgYLG5AwXQK3Xnk1togjjVFyQoAG5iT+JPJpaKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAKGra9o+gwxy67qtjpscrbY3vLlIQ564BYjJqS11bTr6G2msr+1uIrsFrd4ZldZgOpQg/Nj2rmviMLiTTNLhspNQt521KJlubCwa6a3AzlyoRwAMj7wxXLQ6rrekafa6ZZwazZagtvenUmGkzTwy3hO/z1mW3dfnbeyhAVG8Ax5ASgD0251fTbO9hs7vULWC6nZViglnVXkLZ2hVJySdrYx12n0q5Xi+seIfFt1bwxw2OrXV5tsri2judInFulys0vmEyJbqQm0RNhwDgjIU7sakWs+J7y4hjsL/AMTxlvJ8j+0NGjiWWFifPeZ/s4WKWIb9oJVW2R4Em85APVKjnuYLVFe5mjhVnWNWkcKCzEKqjPckgAdycV4qPF3jS58FxXun3XiK8ubqxtpYbiHRVjVbpo5GkTBtnJhwIiGCEFmx5gUnZuR+KvE0l80hXWTA2pWpjVNGnCiF3PmRur2qsqhOdwZ8EEl13KlAHqVFeJ2viP4hSPCuqXer2bNvM6WmiS3BiPkuzKGNkqACRYwm0y53PlpPlIjXVfHVpb6jc6fNrSz3t5HcSNdaXKFiLWkexVVLORmTeJFZQMr5KAujMTIAe4UVyvgS41a9s9RudbvNQmcX0sMUN7ZC2EcaudrIPKRnDKy/McjgYwQ2eqoAKKKKACiiigCndaxptjf2tje6jaW93eEi2t5Z1SScjrsUnLY9qfPqVjapcvc3tvClpH5ly0kqqIUwTufJ+UYBOT6GuF8a2t3J460qWzsr2YD7KZIktnkt74JcFwryqD9naFgswYkB87TkcVS0/TdRtbrxIfGmnTW8F4tpJNdaHPdzzTzAsQyGKFZMKQvQnaFVTlaAPSbK+tNSsorzTrqG7tZhujngkDo49Qw4NT1naAL0aBZjVJJJbryxvklQK7+hdQAAxGMgADOcVo0AFFFFAFe+v7PS7GS81K7gs7WIZknuJBGiDOOWOAOTVGHxX4euPsX2fXtMl/tBmWz2XkbfaSpwwjwfnIPBxnFaF0Y47dppYmlEIMgRELsSBnhR1PoPWvNdd0q+t9b0D/Qr15yIZb2OG1ea3vpDciV0eRRiDy5CZVYkK2SpyBigD0Sy1fTdTmuodN1C1u5bOUw3KQTLI0Djgq4B+VuDweeKuVyXhu9stS8VXtzaaVqFh5NqllH9o0yW1Roo3JUhnVQQS7bVXOApJxuwOtoAKKKKACsaLxj4ZngvJofEWkyRWOPtciX0RW3ycDed3y88c45rZIypB7+hxXF6zbyQ6lDrL2Vw9nY6lEjQW9s8jm3jhlRWWJAWbbNMW+UHhQRxQB039t6V/aUGn/2nZ/bbmLzoLb7QvmSx8/Oq5yy8HkccGr1ecaW0dv8A8I9ot9o2pJcRTJetNHpkrRxMSwijMoXYpVHAYlsBUKjk4Ho9ABRRRQAVWvdSsdNWFtRvLe0E8ywRGeVU8yRvuouTyxxwByas1554lstXHxNs9RsmvTIkNtDYqlmJrbY0/wDpYkcofJPlhTu3IW2qAWwVIB2L+I9Ei0+6v5NZ09LOzmMFzctdII4JAQpR2zhWyQMHnJFX4pY54UmgkWSKRQyOhyrA8ggjqK4S01pNIk8V6hNouq3TprQe0jXSrgtITbRRb0/dklcpIC6gjHruUN03hO3t7Twnp9tZxzRQQwiONZ7drdsA4z5bcoD1CnkAgGgDYooooAKZNNFbW8k9xIkUMSl5JJGCqigZJJPQAd6fWb4hFmdAul1Nb1rRgokFgkzTEFgPlEAMnXqV6DJ6ZoALbxHol79h+x6zp9x/aPmfYvKukb7V5f8ArPLwfn245xnHery3MDXUlss0ZuI0WR4g43qrFgrEdQCUYA99p9DXDSyXsbeBVvk1K9kTVppDcNYyM6wG3uYonnKpiNiJoQ27byWOBtbC+EbDxDa/EXXbrXdNtIVu9OtC93bXUkqyyLLc4Vd0SDhWAIySoWPlt5IAO8ooooAKKKKAK1zqVjZic3l7bwC3h8+YyyqvlR8/O2Twvynk8cH0qJNc0mT7Ds1Syb+0QTZYuEP2oAZPl8/PxzxniuDt7XWbDxlreo+JdMRLeewhJvtM869k3rO/k7Ihb8sgKnaA23aGO7cxqdFuLLR/B8Nxa38zjWHlMiafKWMRE4WaZVX90zCRGbcFwzNwuCAAeh0UUUAFFFFAFXUdUsNHsXvNXvrawtUIDT3UyxIpJwMsxAGTxTJtZ0y21G20+41G0ivbsE29tJOqyTAdSik5b8KzvGJtzoLxTy6lbySkpBc6bYPdzQuVI3BVjfGVLKWIAw3UEg1hxxX8Wqad/ZUV1ba3HYLHe2skVwNM2iAlUDkGMbZSoBjJfBbORnAB20VzBPJNHDNHI9u4jmVHBMbbQ21h2O1lOD2YHvUlcT8O9P1jTbzxPHrWnw2nnanHMkkVy8wuGNpAJHBaKPILLncB94uuBsy3bUAFFFFABWUPFPh86XcamNd0w2FtL5M939sj8qKTj5GfOFb5l4JzyPWtOUoIX8xdybTuULuyPTA6/SvL7qcapJNrui6fq+nalbXsLWkE/h+cpKUimhjVo28v7yyP+83qiDytzLgggHo8+q6dbC1Nzf2sIvXWO1Mkyr57EZCpk/MSOQBVuvJNF8PeINB8UaQZ5Lhr+K1tbZI7e032Ityc3KeaUPlFTkqAyFtsY+bgL63QAUUUUAFU59X0211O30651C1hvroE29rJMqyzADJKoTlsYPQVcrkPFV9aPrlhpTaTqE8zzw3TXdvpsrxhopA0SGZUKqS3UscKm/JGRkA6afUrG1S5e5vbeFLSPzLlpJVUQpgnc+T8owCcn0NOsr601KyivNOuobu1mG6OeCQOjj1DDg15tp+m6ja3XiQ+NNOmt4LxbSSa60Oe7nmnmBYhkMUKyYUhehO0KqnK13+gC9GgWY1SSSW68sb5JUCu/oXUAAMRjIAAznFAGjRRRQAVBe31pptlLeajdQ2lrCN0k88gREHqWPAqes3xBqUOkaPLfz2F1qHkENHb2lq1xKz/AMO1VBOc9+1AEn9uaTusB/allnUl3WI+0J/pQwGzHz84wQflzwRUq6jZNqbact5bm+SITNaiVfNWMnAcpnIXPGcYrzKOwlWJYLDTdQ/4mdvax2crafLGsE0d7LNMxDKDAi+YrJvCkiMAZIGdT4e2OradrmoRXbXrpOZp9R+12gjVbsygIYZNgMqNGDzucKFQDb90AHoVFFFABRRRQBWt9Rsru7ubW1vLee4tGC3EMcqs8JIyA4BypI5GaqL4o0B3tkTXNNZrqZoLdRdxkzSqQGRefmYEgEDkZri/E0N7qV94ytLCDUojNZWUbTRWkq+ZEsjmdYn24d/LcgBSSScDnOIftYh8M22j6nperXsdxNstrqPQpFkW0ikDxB0jiVYnyNqgqgXhyB3APTqKKKACiiigCG8vbXTrOW71C5htbaFd0k08gREHqWPAFVJPEWixR2Dy6xYImpFVsWa6QC6LYwI+fnzkY256iqPjSBpfD4kimmhntrmG4haGwe8y6OCoMSYZlPQ4K467hjNcvo+l6hpv9ixXUmoReI3na6nS1t5/sCwTXLySwufmhUhGbHzlgyrtJBwwB6PRRRQAUUUUAFZ51/Rw1+p1Wx3aYoa+H2lM2gIJBk5+QYBPzY4BrQrzjWLJNQvtXuLOXU4LSJIW3S6HM/2a4huUlUQxiNXuEkcM0hG7OAQ4BGAD0GzvbXUbOK70+5huraZd0c0EgdHHqGHBFTVzngaw1Sx8OM+vLFFf3l1NdywwpsWLzHLBdu9wDjBYBmG5m5bqejoAKKKKACo7m5gs7WW5u5o4LeFDJLLK4VI1AyWYngAAZJNSVR1qW3g0iaW8W4MSbWzbWrXEqsGG1ljVWLENg/dOMZIwKALFpeW2oWcV3YXEV1bTKHimhcOjqehDDgj6VNWF4Mt57bwtAl15hdpp5FkmhMMsqtM7LJIhA2uwYMwwPmJ+VfujdoAKKKKACiiigCr/AGpp/wDa39l/brb+0PJ8/wCyecvm+XnG/ZnO3PGcYzVquD+yXZ8d/Z0srlZRrX9pPdmBvKa2+xeT/rcbd27CbM7sDdjHNd5QAUUUUAFFFFABRRRQAUUVWutQtbK5soLmXZLfTGC3XaTvcRvIRwOPkjc5OBxjqRQBZooooAKjuLeG6tpbe6iSaCZCkkUihldSMFSDwQRxipKKAILKxtNNsorPTrWG0tYRtjggjCIg9Ao4FT0UUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVzfij/kYvBn/Yak/wDTfeV0lZGs6VPqOreH7qBo1TTdQe6mDkgsptZ4cLgcndKp5xwD9CAa9FFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQB//9k=)**

**Figur 9: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse basert på 5-års overlevelsesanalyse i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**



**Figur 10: 5-års overlevelsesanalyse etter undergruppe: Risikoforhold og 95 % konfidensintervall i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**

Ved den forhåndsspesifiserte rPFS-analysen ble det påvist en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med 81,4 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,19 (95 % KI: 0,15, 0,23), p < 0,0001]. Ett hundre og atten (14 %) enzalutamidbehandlede pasienter og 321 (40 %) av de placebobehandlede pasientene opplevde en hendelse. Median rPFS ble ikke nådd (95 % KI: 13,8, ikke nådd) i gruppen med pasienter som fikk behandling med enzalutamid, og var 3,9 måneder (95 % KI: 3,7, 5,4) i gruppen som fikk placebo (figur 11). Det ble observert konsekvent rPFS-nytte over alle forhåndsspesifiserte pasientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-ytelse ved baseline, PSA og LDH ved baseline, Gleason-skår ved diagnose og visceral sykdom ved screening). En forhåndsspesifisert oppfølgings-rPFS-analyse basert på utprøverens vurdering av radiografisk progresjon, viste en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med en 69,3 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,31 (95 % KI: 0,27, 0,35), p < 0,0001]. Median rPFS var 19,7 måneder i gruppen som fikk enzalutamid, og 5,4 måneder i gruppen som fikk placebo.



Da primæranalysen ble gjennomført, var det 1633 randomiserte pasienter.

**Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**

I tillegg til de ko-primære effektendepunktene ble det også observert statistisk signifikant forbedring i de følgende prospektive definerte endepunktene.

Mediantid til start av cytotoksisk kjemoterapi var 28,0 måneder for pasienter som fikk enzalutamid, og 10,8 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,35 (95 % KI: 0,30, 0,40), p < 0,0001].

Andelen av enzalutamidbehandlede pasienter med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv bløtvevsrespons, var 58,8 % (95 % KI: 53,8, 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % KI: 3,0, 7,7) av pasientene som fikk placebo. Den absolutte forskjellen i objektiv bløtvevsrespons mellom pasienter som fikk enzalutamid og pasienter som fikk placebo, var [53,9 % (95 % KI: 48,5, 59,1), p < 0,0001]. Komplette responser ble rapportert hos 19,7 % av de enzalutamidbehandlede pasientene sammenlignet med 1,0 % av de placebobehandlede pasientene, og delvis respons ble rapportert hos 39,1 % av de enzalutamidbehandlede pasientene, sammenlignet med 3,9 % av de placebobehandlede pasientene.

Enzalutamid gav en signifikant reduksjon i risikoen for første skjelettrelaterte hendelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,61, 0,84), p < 0,0001]. En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller benkirurgi ved prostatakreft, patologisk benfraktur, ryggmargkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter. Analysen omfattet 587 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 389 hendelser (66,3 %) var stråling av skjelett, 79 hendelser (13,5 %) var ryggmargkompresjon, 70 hendelser (11,9 %) var patologisk benfraktur, 45 hendelser (7,6 %) var endring i antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter, og 22 hendelser (3,7 %) var benkirurgi.

Pasienter som fikk enzalutamid, viste en signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % sammenlignet med 3,5 % (differanse = 74,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden til PSA-progresjon per PCWG2-kriteriene var 11,2 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,17, (95 % KI: 0,15, 0,20), p < 0,0001].

Behandling med enzalutamid reduserte risikoen for FACT-P-degradering med 37,5 % sammenlignet med placebo (p < 0,0001). Mediantid til degradering av FACT-P var 11,3 måneder i gruppen som fikk enzalutamid og 5,6 måneder i gruppen som fikk placebo.

*CRPC2-studien (AFFIRM) (pasienter med metastatisk CRPC som hadde fått kjemoterapi tidligere)*

Effekten og sikkerheten til enzalutamid hos pasienter med metastatisk CRPC, som hadde fått docetaksel og som brukte en LHRH-analog (GnRH) eller hadde gjennomgått orkiektomi, ble vurdert i en randomisert, placebo-kontrollert, klinisk multisenter fase III-studie. Til sammen 1199 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig (N = 800) eller placebo én gang daglig (N = 399). Pasientene ble tillatt, men ikke pålagt, å ta prednison (maksimal tillatt daglig dose var 10 mg prednison eller tilsvarende). Pasienter randomisert til en av armene skulle fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjon (definert som bekreftet radiografisk progresjon eller forekomst av en skjelettrelatert hendelse) og initiering av ny systemisk antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet eller seponering.

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsarmene. Medianalder var 69 år (intervall 41–92), og rasemessig fordeling var 93 % av europeisk avstamning, 4 % av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge, 1 % asiatiske og 2 % andre. ECOG-funksjonsskåre var 0–1 hos 91,5 % av pasientene og 2 hos 8,5 % av pasientene; 28 % hadde en gjennomsnittlig Brief Pain Inventory-skåre på ≥ 4 (gjennomsnitt av pasientens verste rapporterte smerte i løpet av de siste 24 timene beregnet i sju dager før randomisering). De fleste pasientene (91 %) hadde metastaser i skjelettet, og 23 % hadde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved inngangen til studien hadde 41 % av de randomiserte pasientene bare PSA-progresjon, mens 59 % av pasientene hadde radiografisk progresjon. Femtién prosent (51 %) av pasientene ble behandlet med bisfosfonater ved baseline.

AFFIRM-studien utelukket pasienter med medisinske tilstander som kan predisponere for krampeanfall (se pkt. 4.8,) og legemidler kjent for å senke terskelen for krampeanfall, i tillegg til klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom som ukontrollert hypertensjon, nylig myokardinfarkt eller ustabil angina, hjertesvikt av New York Heart Association-klasse III eller IV (med mindre ejeksjonsfraksjonen var ≥ 45 %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blokk (uten permanent pacemaker).

Protokollens forhåndsspesifiserte interimanalyser etter 520 dødsfall viste en statistisk signifikant superioritet i total overlevelse hos pasienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (Tabell 6 og Figur 12 og 13).

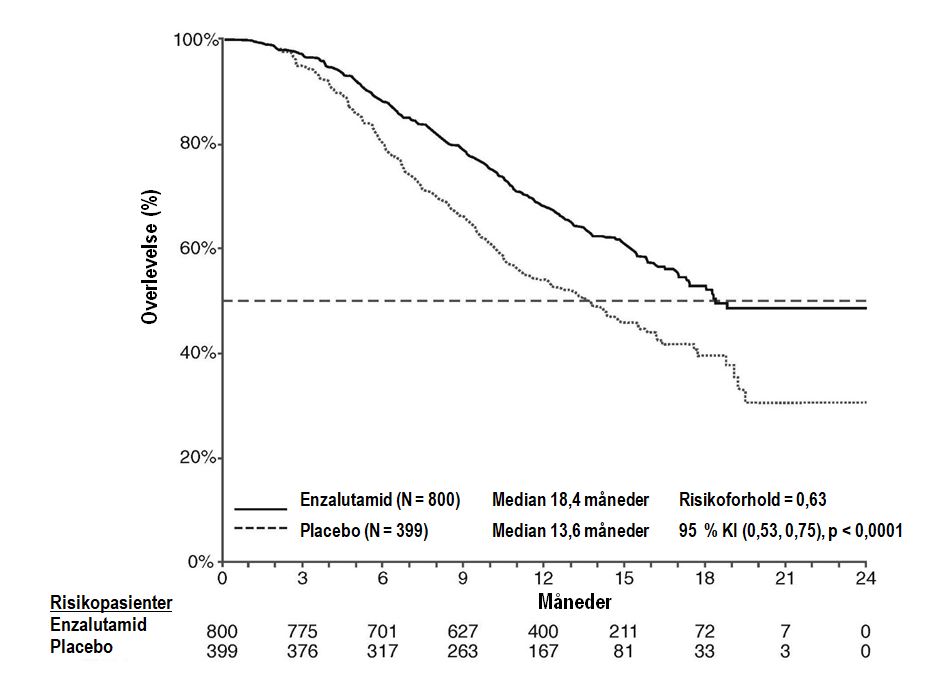
**Tabell 6: Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller** **placebo i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analyse)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid** **(N = 800)** | **Placebo (N = 399)** |
| Dødsfall (%) | 308 (38,5 %) | 212 (53,1 %) |
| Median overlevelse (måneder) (95 % KI) | 18,4 (17,3, NR) | 13,6 (11,3, 15,8) |
| P-verdi*1* | p < 0,0001 | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,63 (0,53, 0,75) | |

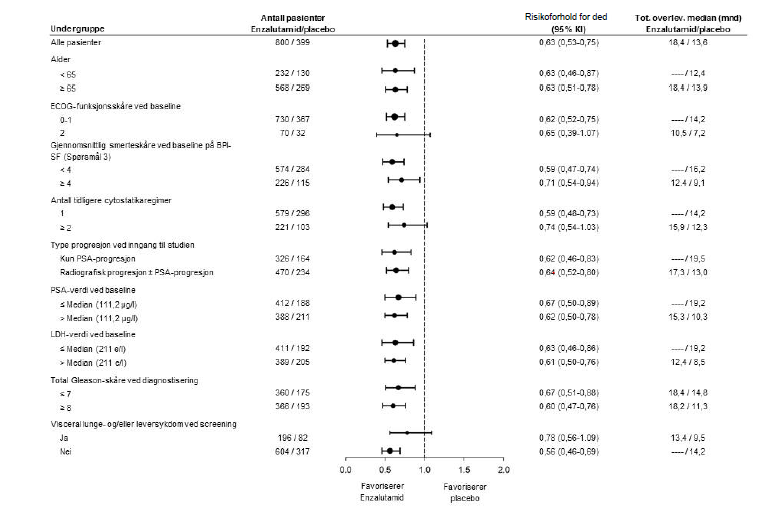
NR = Ikke nådd.

1. P-verdien er avledet fra en log-rank test stratifisert ved ECOG-funksjonsskår (0–1 vs. 2) og gjennomsnittlig smerteskår (< 4 vs. ≥ 4)

2. Risikoforhold er avledet fra en stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i fordel av enzalutamid.



**Figur 12: Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analyse)**



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Prostataspesifikt antigen

**Figur 13: Total overlevelse etter undergruppe i AFFIRM-studien ­– risikoforhold og 95 % konfidensintervall**

I tillegg til den observerte forbedringen i total overlevelse, favoriserte de sekundære nøkkelendepunktene (PSA-progresjon, radiografisk progresjonsfri overlevelse og tid til første skjelettrelaterte hendelse) enzalutamid og var statistisk signifikante etter justering for multippel testing.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse, slik den ble vurdert av undersøkeren ved bruk av RECIST v. 1.1 for bløtvev og tilsynekomst av 2 eller flere benlesjoner ved skjelettskanning, var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,40, (95 % KI: 0,35, 0,47), p < 0,0001]. Analysen omfattet 216 dødsfall uten dokumentert progresjon og 645 dokumenterte progresjonshendelser, hvorav 303 (47 %) skyldtes bløtvevsprogresjon, 268 (42 %) skyldtes progresjon av skjelettlesjoner og 74 (11 %) skyldtes lesjoner i både bløtvev og skjelett.

Bekreftet reduksjon av PSA på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for pasienter behandlet med enzalutamid, og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for pasienter som fikk placebo (p < 0,0001). Mediantid til PSA-progresjon var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,25 (95 % KI: 0,20, 0,30), p < 0,0001].

Mediantid til første skjelettrelaterte hendelse var 16,7 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,69 (95 % KI: 0,57, 0,84), p < 0,0001]. En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller skjelettkirurgi, patologisk skjelettfraktur, spinalkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter. Analysen omfattet 448 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 277 hendelser (62 %) var strålebehandling av skjelettet, 95 hendelser (21 %) var spinalkompresjon, 47 hendelser (10 %) var patologisk skjelettfraktur, 36 hendelser (8 %) var endring i anti-neoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter, og 7 hendelser (2 %) var skjelettkirurgi.

*9785-CL-0410-studien (enzalutamid post abirateron hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft)*

Studien var en enkeltarmstudie med 214 pasienter med progredierende metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som fikk enzalutamid (160 mg én gang daglig) etter minst 24 ukers behandling med abirateronacetat pluss prednison. Median rPFS (radiologisk progresjonsfri overlevelse, studiens primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % KI: 6,1, 8,3). Median OS ble ikke nådd. PSA-respons (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline) var 22,4 % (95 % KI: 17,0, 28,6).

For de 69 pasientene som tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % KI: 5,5, 10,8). PSA-responsen var 23,2 % (95 % KI: 13,9, 34,9).

For de 145 pasientene som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % KI: 5,7, 8,3). PSA-responsen var 22,1 % (95 % KI: 15,6, 29,7).

Til tross for at det hos noen pasienter var begrenset respons på behandling med enzalutamid etter abirateron, er årsaken til dette funnet foreløpig ikke kjent. Studiens design kunne verken identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis vil ha nytte av behandlingen, eller i hvilken rekkefølge det er optimalt å gi enzalutamid og abirateron.

Eldre

Av de 5 110 pasientene i de kontrollerte kliniske studiene som fikk enzalutamid, var 3 988 pasienter (78 %) minst 65 år, og 1 703 pasienter (33 %) var minst 75 år. Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom disse eldre pasientene og de yngre pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enzalutamid i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved prostatacarcinom(se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Enzalutamid løses dårlig i vann. Løseligheten til enzalutamid økes ved hjelp av kaprylkaproyl-makrogolglyserider som emulgator/surfaktant. I prekliniske studier økte absorpsjonen av enzalutamid ved oppløsning i kaprylkaproyl-makrogolglyserider.

Farmakokinetikken til enzalutamid er evaluert hos pasienter med prostatakreft og hos friske mannlige forsøkspersoner. Gjennomsnittlig terminal halveringstid (t1/2) for enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 5,8 dager (intervall 2,8 til 10,2 dager), og steady state oppnås etter om lag en måned. Ved daglig oral administrasjon akkumuleres enzalutamid om lag 8,3 ganger i forhold til én enkelt dose. De daglige fluktuasjonene i plasmakonsentrasjonene er lave (topp-til-bunn-forhold på 1,25). Clearance av enzalutamid skjer hovedsakelig via levermetabolismen, og danner en aktiv metabolitt som er like aktiv som enzalutamid og som sirkulerer ved om lag samme plasmakonsentrasjon som enzalutamid.

Absorpsjon

Maksimale plasmakonsentrasjoner (Cmax) av enzalutamid hos pasientene er observert 1 til 2 timer etter administrasjon. Basert på en massebalansestudie av mennesker, er oral absorpsjon av enzalutamid estimert til å være minst 84,2 %. Enzalutamid er ikke et substrat av efflukstransportørene P-gp eller BCRP. Ved steady state er de gjennomsnittlige Cmax-verdiene for enzalutamid og dets aktive metabolitt henholdsvis 16,6 mikrog/ml (23 % variasjonskoeffisient [CV] og 12,7 mikrog/ml (30 % CV).

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på absorpsjonsomfanget. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) av enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 110 l (29 % CV). Distribusjonsvolumet til enzalutamid er større enn volumet av kroppens totale vanninnhold, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon. Studier på gnagere indikerer at enzalutamid og dets aktive metabolitt kan krysse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid er 97 % til 98 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Den aktive metabolitten er 95 % bundet til plasmaproteiner. Det var ingen proteinbindingsfortrengning mellom enzalutamid og andre sterkt bundne legemidler (warfarin, ibuprofen og salisylsyre) *in vitro*.

Biotransformasjon

Enzalutamid gjennomgår en omfattende metabolisering. Det finnes to hovedmetabolitter i humant plasma: N‑desmetylenzalutamid (aktiv) og et karboksylsyrederivat (inaktiv). Enzalutamid metaboliseres via CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen av den aktive metabolitten. *In vitro* metaboliseres N-desmetylenzalutamid til karboksylsyremetabolitten ved karboksylesterase 1, som også spiller en liten rolle i metaboliseringen av enzalutamid til karboksylsyremetabolitten. N-desmetylenzalutamid ble ikke metabolisert av CYP-er *in vitro*.

Under klinisk bruk er enzalutamid en sterk induktor av CYP3A4, en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19, og har ingen klinisk relevant effekt på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) av enzalutamid hos pasientene er i området 0,520 - 0,564 l/t.

Etter oral administrasjon av 14C-enzalutamid, blir 84,6 % av radioaktiviteten gjenfunnet 77 dager etter dosen: 71,0 % blir gjenfunnet i urin (hovedsakelig som den inaktive metabolitten, med spormengder av enzalutamid og den aktive metabolitten), og 13,6 % blir gjenfunnet i fæces (0,39 % av dosen som uendret enzalutamid).

*In vitro*-data indikerer at enzalutamid ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1, og N-desmetylenzalutamid er ikke et substrat for P-gp eller BCRP.

*In vitro*-data indikerer at enzalutamid og dets hovedmetabolitter ikke hemmer de følgende transportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linearitet

Det er ikke observert noen større avvik fra doseproporsjonaliteten i dosespekteret 40 til 160 mg. Cmin-verdiene for enzalutamid og dets aktive metabolitt ved steady-state hos enkeltpasienter holdt seg konstant under mer enn ett års kronisk behandling, noe som viser en tidslineær farmakokinetikk når steady-state først er nådd.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke fullført noen formell studie av enzalutamid ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med serumkreatinin > 177 mikromol/l (2 mg/dl) ble utelukket fra kliniske studier. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er det ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med beregnede kreatininclearance-verdier (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimert ved hjelp av Cockcroft og Gault-formelen). Enzalutamid har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom, og det bør utvises forsiktighet ved behandling av disse pasientene. Det er usannsynlig at enzalutamid vil bli fjernet i signifikant grad ved intermitterende hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk periotonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon hadde ingen uttalt effekt på den totale eksponeringen for enzalutamid eller dens aktive metabolitt. Halveringstiden for enzalutamid var imidlertid fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner (10,4 dager sammenlignet med 4,7 dager), kanskje forbundet med økt vevsfordeling.

Farmakokinetikken til enzalutamid ble undersøkt hos personer med lett (N = 6), moderat (N = 8) eller alvorlig (N = 8) nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C) ved baseline, og hos 22 matchede kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Etter én enkelt oral 160 mg dose enzalutamid, økte AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med lett nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 5 % og 24 %, og AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 29 % og ble redusert med 11 %, og AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 5 % og ble redusert med 41 % sammenlignet med friske kontrollpersoner. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC og Cmax hos personer med lett nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 14 % og 19 %, og AUC og Cmax hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 14 % og ble redusert med 17 %, og AUC og Cmax hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 34 % og ble redusert med 27 % sammenlignet med friske kontrollpersoner.

Rase

De fleste pasientene i de kontrollerte kliniske studiene (> 75 %) var av europeisk avstamning. Basert på farmakokinetiske data fra studier på japanske og kinesiske pasienter med prostatakreft, var det ingen kliniske relevante forskjeller i eksponering mellom populasjonene. Det foreligger utilstrekkelig med data til å kunne evaluere potensielle forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene for enzalutamid hos andre raser.

Eldre

Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av alder på farmakokinetikken til enzalutamid i de farmakokinetiske populasjonsanalysene av eldre.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Enzalutamidbehandling av drektige mus resulterte i en økt forekomst av embryo-/fosterdødelighet og eksterne endringer og skjelettendringer. Det ble ikke gjennomført fertilitetsstudier med enzalutamid, men i studier på rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i reproduksjonssystemet, noe som er sammenfallende med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid. I studier på mus (4 uker), rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) var endringer i forplantningsorganene forbundet med enzalutamid lavere organvekt, med atrofi i prostata og epididymis. Leydig-cellehypertrofi og/eller hyperplasi ble observert hos mus (4 uker) og hunder (39 uker). Ytterligere endringer i reproduksjonsvevet omfattet hypertrofi/hyperplasi av hypofysen og atrofi i sædvesiklene hos rotter, og testikulær hypospermi og degenerering i de seminiferøse tubuli hos hunder. Det ble observert kjønnsforskjeller i melkekjertlene hos rotte (atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Endringene i forplantningsorganene hos begge artene var forenlige med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid og ble reversert eller delvis leget etter en 8-ukers restitusjonsperiode. Det var ingen andre viktige endringer i klinisk patologi eller histopatologi i noe annet organsystem, inkludert lever, hos noen av artene.

Studier av drektige rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fosteret. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket 14C-enzalutamid hos rotter på dag 14 av graviditeten, i en dose på 30 mg/kg (~1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet hos fosteret nådd 4 timer etter administrasjon og var lavere enn i plasma hos mor med et vev/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten hos fosteret ble redusert til 0,08 ganger maksimumskonsentrasjonen 72 timer etter administrasjon.

Studier av diende rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket 14C-enzalutamid til diende rotter, i en dose på 30 mg/kg (~ 1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet i melken nådd 4 timer etter administrasjon og var opptil 3,54 ganger høyere enn i plasma hos mor. Studieresultater har også vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til vevet hos nyfødte rotter via melken og deretter elimineres.

Enzalutamid var negativt for gentoksisitet i et standard testbatteri *in vitro* og *in vivo*. Enzalutamid viste ikke karsinogent potensial (fravær av neoplastiske funn) i en 6-måneders studie på transgenetiske rasH2-mus i doser opptil 20 mg/kg daglig (AUC24t ~317 µg·t /ml), som førte til eksponeringsnivåer i plasma på samme nivå som den kliniske eksponeringen (AUC24t~322 µg·t /ml) hos mCRPC-pasienter som fikk 160 mg daglig.

Daglig dosering av rotter med enzalutamid i to år førte til økt forekomst av neoplastiske funn. Disse funnene inkluderte benignt tymom, fibroadenom i brystkjertlene, benigne Leydig-celletumorer i testis og urotelialt papillom og karsinom i urinblæren hos hankjønn; benigne granulosacelletumorer i ovariene hos hunkjønn og adenoma i pars distalis i hypofysen hos begge kjønn. Det kan ikke utelukkes at tymom, hypofyseadenom, fibroadenom i brystkjertlene samt urotelialt papillom og karsinom i urinblæren kan være relevant for mennesker.

Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Innhold i kapsel

Kaprylkaproyl-makrogol-8-glyserider

Butylhydroksyanisol (E320)

Butylhydroksytoluen (E321)

Kapselskall

Gelatin

Sorbitol-sorbitan oppløsning

Glyserol

Titandioksid (E171)

Vann, renset

Blekk

Jernoksid, svart (E172)

Polyvinylacetatftalat

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

3 år.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kartongfolder med PVC/PCTFE/aluminium-blister med 28 myke kapsler. Hver kartong inneholder 4 foldere (112 kapsler).

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Xtandi skal ikke håndteres av andre personer enn pasienten eller hans omsorgspersoner. Basert på virkningsmekanismen og embryoføtal toksisitet observert hos mus, kan Xtandi skade et foster under utvikling. Kvinner som er eller kan bli gravide, bør ikke håndtere skadde eller åpnede Xtandi-kapsler uten beskyttelse, f.eks. hansker. Se pkt. 5.3, Prekliniske sikkerhetsdata.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

Dato for siste fornyelse: 8. februar 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MzA1YjozNWU5YzYxZDFiMjQ5NGIyNzkwMzJmZTRmNjRlNDM4ZDExM2U4OTBmZmI0Y2VhZmNhMWI0ODlmNDQwYjJkMjE4OnA6RjpO).

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg tabletter, filmdrasjerte

Xtandi 80 mg tabletter, filmdrasjerte

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Xtandi 40 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 40 mg enzalutamid

Xtandi 80 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 80 mg enzalutamid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, runde – filmdrasjerte tabletter, preget med E 40.

Xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale – filmdrasjerte tabletter, preget med E 80.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjon(er)**

Xtandi er indisert:

* som monoterapi eller i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling til behandling av voksne menn med høyrisiko biokjemisk residiverende (BCR) ikke-metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (nmHSPC) som er uegnet for redningsstrålebehandling (se pkt. 5.1).
* i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) (se pkt. 5.1).
* til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) (se pkt. 5.1)
* til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgendeprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1)
* til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaksel.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med enzalutamid skal innledes og overvåkes av spesialister som har erfaring med medisinsk behandling av prostatakreft.

Dosering

Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg filmdrasjerte tabletter eller to 80 mg filmdrasjerte tabletter) som én enkelt oral dose daglig.

Medisinsk kastrasjon med en luteiniserende hormonfrigjørende hormonanalog (LHRH) skal fortsettes under behandling av pasienter med CRPC eller mHSPC som ikke er kirurgisk kastrert.

Pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC kan behandles med Xtandi med eller uten en LHRH-analog. For pasienter som får Xtandi med eller uten en LHRH-analog, kan behandlingen seponeres dersom PSA ikke er målbar (< 0,2 ng/ml) etter 36 ukers behandling. Behandlingen bør gjenopptas når PSA har økt til ≥ 2,0 ng/ml for pasienter som tidligere har gjennomgått radikal prostatektomi, eller ≥ 5,0 ng/ml for pasienter som tidligere har gjennomgått primær strålebehandling. Hvis PSA er målbar (≥ 0,2 ng/ml) etter 36 ukers behandling, bør behandlingen fortsette (se pkt. 5.1).

Dersom en pasient glemmer å ta Xtandi på det vanlige tidspunktet, skal forskrevet dose tas så tidlig som mulig etter det vanlige tidspunktet. Dersom en pasient glemmer å ta dagens dose, skal behandlingen gjenopptas neste dag med den vanlige daglige dosen.

Dersom en pasient opplever toksisitet ≥ grad 3 eller en utolererbar bivirkning, bør behandlingen stanses i en uke eller til symptomene bedrer seg til ≤ grad 2, og deretter gjenopptas med samme eller lavere dose (120 mg eller 80 mg) hvis tilrådelig.

Bruk samtidig med sterke CYP2C8-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere bør om mulig unngås. Dersom pasienter må bruke en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør dosen av enzalutamid reduseres til 80 mg én gang daglig. Dersom samtidig bruk av den sterke CYP2C8-hemmeren avbrytes, bør dosen av enzalutamid endres tilbake til dosen som ble brukt før initiering av den sterke CYP2C8-hemmeren (se pkt. 4.5).

*Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C). Det har imidlertid blitt observert forlenget halveringstid for enzalutamid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)*.* Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke enzalutamid i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen behandling av voksne menn med CRPC, mHSPC eller høyrisiko BCR nmHSPC.

Administrasjonsmåte

Xtandi er for oral bruk. De filmdrasjerte tablettene skal ikke deles, knuses eller tygges, men svelges hele med en tilstrekkelig mengde vann, og kan tas uavhengig av måltid.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide (se pkt. 4.6 og 6.6).

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Risiko for krampeanfall

Bruk av enzalutamid har vært forbundet med krampeanfall (se pkt. 4.8). Beslutningen om å fortsette behandlingen hos pasienter som utvikler krampeanfall, skal tas i hvert enkelt tilfelle.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter som har fått Xtandi (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk tilstand som kan opptre med raskt utviklende symptomer som krampeanfall, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser, med eller uten ledsagende hypertensjon. Diagnosen PRES krever bekreftelse ved hjelp av billeddiagnostikk av hjernen, fortrinnsvis magnetresonanstomografi (MRI). Det anbefales å seponere Xtandi hos pasienter som utvikler PRES.

Sekundære primære maligniteter

Tilfeller av sekundære primære maligniteter er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid i kliniske studier. Hendelsene som ble rapportert hyppigst hos pasienter behandlet med enzalutamid i kliniske fase 3-studier, hyppigere enn placebo, var blærekreft (0,3 %), adenokarsinom i kolon (0,2 %), overgangscellekarsinom (0,2 %) og malignt melanom (0,2 %).

Pasientene bør rådes til å kontakte legen umiddelbart dersom det oppstår tegn til gastrointestinal blødning, makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer under behandling med enzalutamid.

Bruk samtidig med andre legemidler

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre redusert effekt av mange vanlig benyttede legemidler (se eksempler i pkt. 4.5). Ved oppstart av behandling med enzalutamid bør det derfor foretas en gjennomgang av legemidler som brukes samtidig. Bruk av enzalutamid samtidig med legemidler som er sensitive substrater av mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt unngås hvis den terapeutiske effekten av disse har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner.

Bruk samtidig med warfarin- og kumarin-lignende antikoagulantia bør unngås. Dersom Xtandi brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres via CYP2C9 (som warfarin eller acenokumarol), bør International Normalised Ratio (INR) overvåkes ekstra nøye (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da enzalutamid ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Forlenget halveringstid for enzalutamid har blitt observert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, muligens forbundet med økt vevsfordeling. Klinisk relevans for denne observasjonen er ikke kjent. Det forventes imidlertid å ta lengre tid å nå steady state-konsentrasjon, og tiden til maksimal farmakologisk effekt samt tiden til innsetting og nedgang i enzyminduksjonen (se pkt. 4.5) kan øke.

Nylig kardiovaskulær sykdom

Fase III-studiene utelukket pasienter med nylig myokardinfarkt (i løpet av de siste 6 månedene) eller ustabil angina (i de siste 3 månedene), hjertesvikt av NYHA-klasse (*New York Heart Association*) III eller IV unntatt ved en venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) på ≥ 45 %, bradykardi eller ukontrollert hypertensjon. Dette bør tas med i betraktningen dersom Xtandi forskrives til disse pasientene.

Androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter som har en tidligere historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal legene vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsades de pointes, før start av Xtandi.

Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerheten og effekten ved bruk av Xtandi sammen med kjemoterapi har ikke blitt fastslått. Samtidig administrasjon av enzalutamid har ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøs docetaksel (se pkt. 4.5), men en økning i forekomsten av docetaksel‑indusert nøytropeni kan ikke utelukkes.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom, som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert ved behandling med enzalutamid.

Pasientene bør informeres om tegn og symptomer på forskrivningstidspunktet og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner.

Hvis tegn og symptomer som tyder på denne reaksjonen opptrer, bør enzalutamid seponeres umiddelbart og hensiktsmessig alternativ behandling bør vurderes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner manifestert som symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, utslett, ansiktsødem, tungeødem, leppeødem eller faryngealt ødem, har blitt observert med enzalutamid (se pkt. 4.8).

Xtandi som monoterapi hos pasienter med høyrisiko BCR mmHSPC

Resultatene fra EMBARK-studien indikerer at Xtandi som monoterapi og i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling ikke er likeverdige behandlingsalternativer hos pasienter med høyrisiko BCR mmHSPC (se pkt. 4.8 og 5.1). Xtandi i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling er det foretrukne behandlingsalternativet, med unntak av tilfellene der tillegg av androgendeprivasjonsbehandling kan føre til uakseptabel toksisitet eller risiko.

Dysfagi relatert til legemiddelform

Det har vært rapporter om pasienter som har hatt problemer med å svelge Xtandi, inkludert rapporter om kvelning. Svelgevansker og hendelser med kvelning ble for det meste rapportert med kapselformuleringen, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse. Pasientene bør rådes til å svelge tablettene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (mindre enn 23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Potensial for at andre legemidler påvirker enzalutamideksponeringen

*CYP2C8-hemmere*

CYP2C8 spiller en viktig rolle i eliminasjonen av enzalutamid og i dannelsen av dets aktive metabolitt. Etter oral administrasjon av den sterke CYP2C8-hemmeren gemfibrozil (600 mg to ganger daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 326 % mens Cmax for enzalutamid ble redusert med 18 %. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC med 77 %, mens Cmax ble redusert med 19 %. Sterke hemmere (f.eks. gemfibrozil) av CYP2C8 må unngås eller brukes med forsiktighet under behandling med enzalutamid. Dersom pasienter må ta en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør enzalutamid-dosen reduseres til 80 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

*CYP3A4-hemmere*

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metaboliseringen av enzalutamid. Etter oral administrasjon av den sterke CYP3A4-hemmeren itrakonazol (200 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 41 % mens Cmax forble uendret. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten, økte AUC med 27 %, mens Cmax også her var uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi blir gitt samtidig med hemmere av CYP3A4.

*CYP2C8- og CYP3A4-induktorer*

Etter oral administrasjon av den moderate CYP2C8- og sterke CYP3A4-induktoren rifampin (600 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, ble AUC for enzalutamid pluss den aktive metabolitten redusert med 37 % mens Cmax forble uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi gis samtidig med induktorer av CYP2C8- eller CYP3A4.

Potensial for at enzalutamid påvirker eksponeringen for andre legemidler

*Enzyminduksjon*

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og det forventes derfor interaksjon med mange vanlige legemidler som er substrater av enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonene kan være betydelig og medføre tap eller reduksjon av klinisk effekt. Det er også risiko for økt dannelse av aktive metabolitter. Enzymer som kan bli indusert omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin-5'‑difosfo‑glukuronosyltransferase (UGT-er – glukuronidkonjugerende enzymer). Noen transportører kan også bli indusert, f.eks. MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*) og det organiske aniontransporterende polypeptidet 1B1 (OATP1B1).

Studier *in vivo* har vist at enzalutamid er en sterk induktor av CYP3A4 og en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19. Administrering av enzalutamid (160 mg én gang daglig) samtidig med enkeltvise, orale doser av sensitive CYP-substrater hos prostatakreftpasienter medførte en reduksjon på 86 % i AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en reduksjon på 56 % i AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % reduksjon i AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). Det er også mulig at UGT1A1 ble indusert. I en klinisk studie av pasienter med metastatisk CRPC viste ikke Xtandi (160 mg én gang daglig) noen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøst administrert docetaksel (75 mg/m2 med infusjon hver 3. uke). AUC for docetaksel ble redusert med 12 % [geometrisk gjennomsnittsforhold (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767, 1,02)], mens Cmax ble redusert med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834, 1,11)].

Det forventes interaksjoner med visse legemidler som elimineres via metabolisme eller aktiv transport. Hvis den terapeutiske effekten har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner, skal disse legemidlene unngås eller brukes med forsiktighet. Risikoen for leverskader etter bruk av paracetamol forventes å være høyere hos pasienter som samtidig behandles med enzyminduktorer.

Grupper av legemidler som kan bli påvirket omfatter, men er ikke begrenset til:

* analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
* antibiotika (f.eks. klaritromycin, doksysyklin)
* kreftlegemidler (f.eks. kabazitaksel)
* antiepileptika (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
* antipsykotika (f.eks. haloperidol)
* antitrombotiske midler (f.eks. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
* betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
* kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
* hjerte-glykosider (f.eks. digoksin)
* kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednisolon)
* antivirale legemidler mot HIV (f.eks. indinavir, ritonavir)
* hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
* immunsuppressiver (f.eks. takrolimus)
* protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol)
* statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
* tyreoideapreparater (f.eks. levotyroksin)

Det fulle induksjonspotensialet til enzalutamid inntreffer muligens ikke før omkring 1 måned etter oppstart av behandlingen, når steady‑state plasmakonsentrasjoner for enzalutamid nås, selv om noen induksjonseffekter kan være synlige tidligere. Pasienter som tar legemidler som er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for mulig tap av farmakologiske effekter (eller økte effekter i tilfeller der det dannes aktive metabolitter) under den første måneden av behandling med enzalutamid, og dosejustering bør vurderes ved behov. Som følge av den lange halveringstiden for enzalutamid (5,8 dager, se pkt. 5.2) kan effekten på enzymene vedvare i en måned eller lenger etter seponering av enzalutamid. Det kan være nødvendig med en gradvis nedtrapping av dosen til det samtidige legemidlet ved stans av behandling med enzalutamid.

*CYP1A2- og CYP2C8-substrater*

Enzalutamid (160 mg én gang daglig) førte ikke til noen klinisk relevant endring i AUC eller Cmax for kaffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon økte med 20 %, mens Cmax ble redusert med 18 %. AUC og Cmax for kaffein ble redusert med henholdsvis 11 % og 4 %. Ingen dosejustering er indisert når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med Xtandi.

*P-gp-substrater*

*In vitro*-data tyder på at enzalutamid kan være en hemmer av efflukstransportøren P‑gp. En mild hemmende effekt av enzalutamid på P-gp ble observert ved steady state i en studie hos pasienter med prostatakreft som fikk en enkelt oral dose av probe-P-gp-substratet digoksin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administrering etterfulgte minst 55 dager med én daglig dosering av 160 mg enzalutamid). Plasmanivåene av digoksin ble målt ved hjelp av en validert væskekromatografi-tandem massespektrometri-analyse. AUC og Cmax for digoksin økte med henholdsvis 33 % og 17 %. Legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for P‑gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin) bør brukes med forsiktighet når de administreres samtidig med Xtandi, og det kan være nødvendig med dosejustering for å opprettholde optimale plasmakonsentrasjoner.

*Interferens med laboratorietest*

Falske forhøyede plasmanivåer av digoksin med kjemiluminescerende mikropartikkel-immunoanalyse (CMIA) har blitt sett hos pasienter behandlet med enzalutamid, uavhengig av om de blir behandlet med digoksin. Derfor bør plasmanivåer av digoksin oppnådd ved CMIA tolkes med forsiktighet og bekreftes av en annen type analyse før det iverksettes noen tiltak med digoksindoser.

*BCRP-substrater*

Ved steady state forårsaket ikke enzalutamid en klinisk betydningsfull endring i eksponering for probe-BCRP-substratet rosuvastatin hos pasienter med prostatakreft som fikk en enkelt oral dose rosuvastatin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administrering etterfulgte minst 55 dager med én daglig dosering på 160 mg enzalutamid). AUC for rosuvastatin gikk ned med 14 %, mens Cmax økte med 6 %. Ingen dosejustering er nødvendig når et BCRP-substrat administreres samtidig med Xtandi.

*MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater*

Basert på *in vitro*-data kan hemming av MRP2 (i tarmen) samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke utelukkes. Teoretisk er det også mulig at disse transportørene induseres, og netto effekt er ennå ikke kjent.

*Legemidler som forlenger QT-intervallet*

Ettersom androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet, må det gjøres en grundig vurdering før samtidig bruk av Xtandi og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet eller legemidler som kan indusere Torsades de pointes, slik som antiarytmiske legemidler klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika, osv. (se pkt. 4.4).

Effekt av mat på eksponeringen for enzalutamid

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringsomfanget for enzalutamid. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til mat.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Fertile kvinner

Det finnes ingen data om bruk av Xtandi ved graviditet hos mennesker, og dette legemidlet skal ikke brukes av fertile kvinner. Dette legemidlet kan forårsake skade på det ufødte barnet eller potensiell spontantabort hvis det brukes av gravide kvinner (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om enzalutamid eller dets metabolitter er til stede i sæd. Kondom er påkrevet under og i 3 måneder etter behandling med enzalutamid dersom pasienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinne. Hvis pasienten har seksuelt samkvem med en fertil kvinne, må det benyttes kondom og en annen form for prevensjon under og i 3 måneder etter behandling. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Enzalutamid er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Amming

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Det er ikke kjent om enzalutamid går over i morsmelk hos mennesker. Enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier viste at enzalutamid påvirket reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder (se pkt. 5.3).

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Xtandi kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det har vært rapportert psykiatriske og nevrologiske virkninger, herunder krampeanfall (se pkt. 4.8). Pasientene bør informeres om den potensielle risikoen for å oppleve en psykiatrisk eller nevrologisk hendelse når de kjører bil eller bruker maskiner. Det er ikke gjennomført noen studier for å vurdere effektene av enzalutamid på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er asteni/fatigue, hetetokter, hypertensjon, frakturer og fall. Andre betydelige bivirkninger omfatter iskemisk hjertesykdom og krampeanfall.

Krampeanfall forekom hos 0,6 % av pasienter behandlet med enzalutamid, 0,1 % av pasienter behandlet med placebo og hos 0,3 % av pasienter behandlet med bikalutamid.

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid (se pkt. 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom har blitt rapportert ved behandling med enzalutamid (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble observert i kliniske studier er oppført nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe blir bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger identifisert i kontrollerte kliniske studier og etter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA organklassesystem** | **Bivirkning og frekvens** |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Mindre vanlige: leukopeni, nøytropeni  Ikke kjent\*: trombocytopeni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Ikke kjent\*: ansiktsødem, tungeødem, leppeødem, faryngealt ødem |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Ikke kjent\*: nedsatt appetitt |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige: angst  Mindre vanlige: visuell hallusinasjon |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige: hodepine, nedsatt hukommelse, amnesi, oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, rastløse ben (RLS), kognitiv forstyrrelse  Mindre vanlige: krampeanfall¥  Ikke kjent\*: posterior reversibelt encefalopati-syndrom |
| Hjertesykdommer | Vanlige: iskemisk hjertesykdom†  Ikke kjent\*: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| Karsykdommer | Svært vanlige: hetetokter, hypertensjon |
| Gastrointestinale sykdommer | Ikke kjent\*: dysfagi∞, kvalme, oppkast, diaré |
| Sykdommer i lever og galleveier | Mindre vanlige: økte leverenzymer |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige: tørr hud, pruritus  Ikke kjent\*: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, hudutslett |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige: frakturer‡  Ikke kjent\*: myalgi, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggsmerter |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Vanlige: gynekomasti, brystvortesmerter#, ømhet i brystene# |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige: asteni/fatigue |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Svært vanlige: fall |

\* Spontane rapporter etter markedsføring.

¥ Evaluert ut fra smale SMQ-er for "Kramper", inklusive krampe, grand mal-anfall, komplekse partielle anfall, partielle anfall og status epilepticus. Dette omfatter sjeldne tilfeller av krampeanfall med komplikasjoner som medfører død.

† Evaluert ut fra smale SMQ-er for "Myokardinfarkt" og "Annen iskemisk hjertesykdom", inklusive følgende foretrukne termer observert hos minst to pasienter i randomiserte placebokontrollerte fase 3-studier: angina pectoris, koronararteriesykdom, myokardinfarkt, akutt myokardinfarkt, akutt koronarsyndrom, ustabil angina, myokardiskemi og arteriosklerose i koronararterien.

‡ Omfatter alle foretrukne termer med ordet "fraktur" i skjelett.

# Bivirkninger for enzalutamid som monoterapi

∞ Det har vært rapporter om dysfagi, inkludert rapporter om kvelning. Begge hendelsene har for det meste vært rapportert med kapselformuleringen, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Krampeanfall*I kontrollerte kliniske studier fikk 31 (0,6 %) av 5 110 pasienter behandlet med daglig dose på 160 mg enzalutamid krampeanfall. Fire pasienter (0,1 %) som fikk placebo og én pasient (0,3 %) som fikk bikalutamid fikk krampeanfall. Dose ser ut til å være en viktig prediktor for risikoen for krampeanfall, i henhold til prekliniske data og data fra en doseeskaleringsstudie. I de kontrollerte kliniske studiene ble pasienter med tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall utelukket.

I enkelt-arm-studien 9785-CL-0403 (UPWARD) for å undersøke forekomsten av krampeanfall hos pasienter med predisponerende faktorer for krampeanfall (hvorav 1,6 % hadde krampeanfall i anamnesen), opplevde 8 av 366 (2,2 %) pasienter som ble behandlet med enzalutamid, et krampeanfall. Median behandlingsvarighet var 9,3 måneder.

Det er ikke kjent hvilken mekanisme i enzalutamid som senker terskelen for krampeanfall, men det kan være relatert til data fra *in vitro*-studier som viser at enzalutamid og dets aktive metabolitt bindes til og kan hemme aktiviteten til den GABA-styrte kloridkanalen.

*Iskemisk hjertesykdom*

I kliniske randomiserte placebokontrollerte studier forekom iskemisk hjertesykdom hos 3,5 % av pasientene som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, sammenlignet med 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og ADT. Fjorten (0,4 %) av pasientene som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 3 (0,1 %) av pasientene som ble behandlet med placebo og ADT, fikk en hendelse med iskemisk hjertesykdom som førte til død.

I EMBARK-studien forekom iskemisk hjertesykdom hos 5,4 % av pasientene behandlet med enzalutamid og leuprolid og 9 % av pasientene behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ingen av pasientene behandlet med enzalutamid og leuprolid og én (0,3 %) pasient behandlet med enzalutamid som monoterapi hadde en hendelse med iskemisk hjertesykdom som førte til død.

*Gynekomasti*

I EMBARK-studien ble gynekomasti (alle grader) observert hos 29 av 353 pasienter (8,2 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 159 av 354 pasienter (44,9 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Gynekomasti grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og ble observert hos 3 pasienter (0,8 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi.

*Brystvortesmerter*

I EMBARK-studien ble brystvortesmerter (alle grader) observert hos 11 av 353 pasienter (3,1 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 54 av 354 pasienter (15,3 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Brystvortesmerter grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, eller med enzalutamid som monoterapi.

*Ømhet i brystene*

I EMBARK-studien ble ømhet i brystene (alle grader) observert hos 5 av 353 pasienter (1,4 %) som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, og 51 av 354 pasienter (14,4 %) som ble behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ømhet i brystene grad 3 eller høyere ble ikke observert hos noen pasienter som ble behandlet med enzalutamid og leuprolid, eller med enzalutamid som monoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MGQyZDpmNzU2ZGYzODkyYTZkYzViODkyYThlMTYwNTYwNmVjNTlhYmMzODk1NThmNjM5NDk2MDcyZDNkZmI2ODU2MWFiOnA6RjpO).

**4.9 Overdosering**

Det finnes ingen antidot for enzalutamid. I tilfelle av overdose bør behandlingen med enzalutamid stanses og generell støttende behandling igangsettes, der det tas hensyn til halveringstiden på 5,8 dager. Pasientene kan ha forhøyet risiko for krampeanfall etter en overdose.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonantagonister og beslektede substanser, antiandrogener, ATC-kode: L02BB04.

Virkningsmekanisme

Det er kjent at prostatakreft er androgensensitiv og responderer på hemming av androgenreseptorsignaleringen. Til tross for lave eller udetekterbare nivåer av androgen i serum, fortsetter androgenreseptorsignaleringen å fremme sykdomsprogresjonen. Stimulering av kreftcellenes vekst via androgenreseptoren krever nukleær lokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, som blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, og hemmer dermed nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakreftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon. I prekliniske studier mangler enzalutamid androgenreseptor-agonistaktivitet.

Farmakodynamiske effekter

I en klinisk fase III-studie (AFFIRM) av pasienter med manglende respons på tidligere kjemoterapi med docetaksel, opplevde 54 % av pasientene som ble behandlet med enzalutamid, mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo, minst 50 % reduksjon i PSA-nivået fra baseline.

I en annen klinisk fase III-studie (PREVAIL) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % mot 3,5 % (differanse = 74,5 %, p < 0,0001).

I en klinisk fase II-studie (TERRAIN) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk bikalutamid, 82,1 % mot 20,9 % (differanse = 61,2 %, p < 0,0001).

I en enkeltarmstudie (9785-CL-0410) med pasienter som tidligere hadde fått minst 24 ukers behandling med abirateron (pluss prednison), hadde 22,4 % en reduksjon i PSA-nivå på ≥ 50 % sammenlignet med baseline. Ifølge tidligere kjemoterapihistorikk var andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon i PSA-nivå 22,1 % og 23,2 % for henholdsvis pasientgruppene uten tidligere kjemoterapi og med tidligere kjemoterapi.

I den kliniske studien MDV3100-09 (STRIVE) av ikke-metastatisk og metastatisk CRPC hadde pasientene som fikk enzalutamid, signifikant høyere total bekreftet PSA-responsrate (definert som en reduksjon på ≥ 50 % i forhold til baseline), sammenlignet med pasienter som fikk bikalutamid, 81,3 % mot 31,3 % (differanse = 50,0 %, p < 0,0001).

I den kliniske studien MDV3100-14 (PROSPER) av ikke-metastatisk CRPC hadde pasientene som fikk enzalutamid, en signifikant høyere bekreftet PSA-responsrate (definert som en reduksjon på ≥ 50 % i forhold til baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 76,3 % mot 2,4 % (differanse = 73,9 %, p < 0,0001).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til enzalutamid ble fastslått i tre randomiserte, placebokontrollerte kliniske multisenterstudier i fase III [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] av pasienter med progressiv prostatakreft med sykdomsprogresjon ved androgendeprivasjonsbehandling [LHRH-analog eller etter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studien innmeldte kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC, mens AFFIRM-studien innmeldte pasienter med metastatisk CRPC som hadde fått docetaksel tidligere, og PROSPER-studien innmeldte pasienter med ikke-metastatisk CRPC. Effekten hos pasienter med mHSPC ble fastslått i en randomisert, placebokontrollert klinisk multisenterstudie i fase 3 [9785‑CL‑0335 (ARCHES)]. En annen randomisert, placebokontrollert klinisk multisenterstudie i fase III [MDV3100-13 (EMBARK)] fastslo effekten hos pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC. Alle pasienter ble behandlet med en LHRH‑analog eller gjennomgikk bilateral orkiektomi, med mindre annet er angitt.

I armene med aktiv behandling ble Xtandi administrert oralt med en dose på 160 mg daglig. I de fem kliniske studiene (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fikk pasienter placebo i kontrollarmen, og pasientene var ikke pålagt å ta prednison.

Endringer i PSA-serumkonsentrasjon kan i seg selv ikke alltid forutsi klinisk nytte. Derfor ble det i de fem studiene anbefalt at pasientene fortsatte på studiebehandlingen til avbrudd- eller seponeringskriteriene var oppfylt, som angitt nedenfor, for hver studie.

*MDV3100-13 (EMBARK)-studien (pasienter med høyrisiko BCR ikke-metastatisk HSPC)*

EMBARK-studien inkluderte 1068 pasienter med høyrisiko BCR nmHSPC som ble randomisert 1:1:1 til å få behandling med enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig samtidig med ADT (N = 355), enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig som åpen monoterapi (N = 355), eller placebo oralt én gang daglig samtidig med ADT (N = 358) (ADT definert som leuprolid). Alle pasientene hadde tidligere en behandlingsplan med radikal prostatektomi eller strålebehandling (inkludert brakyterapi) eller begge deler, med kurativ hensikt. Pasientene måtte ha bekreftet ikke-metastatisk sykdom ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) og høyrisiko biokjemisk residiv (definert ved en PSA-doblingstid ≤ 9 måneder). Pasientene måtte også ha PSA-verdier ≥ 1 ng/ml hvis de hadde tidligere radikal prostatektomi (med eller uten strålebehandling) som primærbehandling for prostatakreft, eller PSA-verdier minst 2 ng/ml over nadir hvis de bare hadde tidligere strålebehandling. Pasienter som hadde en tidligere prostatektomi og var egnede kandidater for redningsstrålebehandling som bestemt av utprøveren, ble ekskludert fra studien.

Pasientene ble stratifisert etter PSA-screening (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA-doblingstid (≤ 3 måneder vs. > 3 måneder til ≤ 9 måneder) og tidligere hormonbehandling (tidligere hormonbehandling vs. ingen tidligere hormonbehandling). For pasienter med ikke målbare PSA-verdier (< 0,2 ng/ml) ved uke 36, ble behandlingen seponert ved uke 37 og deretter gjenopptatt når PSA-verdiene økte til ≥ 2,0 ng/ml for pasienter med tidligere prostatektomi eller ≥ 5,0 ng/ml for pasienter uten forutgående prostatektomi. For pasienter med målbare PSA-verdier ved uke 36 (≥ 0,2 ng/ml), fortsatte behandlingen uten avbrudd inntil kriteriene for permanent seponering av behandling var oppfylt. Behandlingen ble permanent seponert når utvikling av radiografisk progresjon ble bekreftet ved sentral vurdering etter den første lokale avlesningen.

De demografiske kjennetegnene samt kjennetegnene ved baseline var godt balansert mellom de tre behandlingsgruppene. Den generelle medianalderen ved randomisering var 69 år (intervall: 49,0–93,0). De fleste pasientene i den totale populasjonen var av europeisk avstamning (83,2 %), 7,3 % var asiater og 4,4 % var av afrikansk opprinnelse. Median tid til dobling av PSA var 4,9 måneder. Syttifire prosent av pasientene hadde tidligere en behandlingsplan med radikal prostatektomi, 75 % av pasientene hadde tidligere behandling med strålebehandling (inkludert brakyterapi), og 49 % av pasientene hadde tidligere behandling med begge deler. Trettito prosent av pasientene hadde en Gleason-skår på ≥ 8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-ytelsesskår) var 0 for 92 % av pasientene og 1 for 8 % av pasientene ved inklusjon i studien.

Metastasefri overlevelse (MFS) hos pasienter randomisert til å få enzalutamid og ADT sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo og ADT, var det primære endepunktet. Metastasefri overlevelse var definert som tiden fra randomisering til radiografisk progresjon eller død i studien, avhengig av hva som inntraff først.

De multiplisitetstestede sekundære endepunktene som ble vurdert, var tid til PSA-progresjon, tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling og total overlevelse. Et annet multiplisitetstestet sekundært endepunkt var MFS hos pasienter randomisert til å få enzalutamid som monoterapi sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo og ADT.

Enzalutamid og ADT og som monoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i MFS sammenlignet med placebo og ADT. Viktige effektresultater er presentert i tabell 2.

**Tabell 2: Sammendrag av effekt hos pasienter behandlet med enten enzalutamid og ADT, placebo og ADT eller enzalutamid som monoterapi, i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**

|  | **Enzalutamide pluss ADT (N = 355)** | **Placebo pluss**  **ADT (N = 358)** | **Enzalutamid som monoterapi (N = 355)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Metastasefri overlevelse1** | | |  |
| Antall hendelser (%)*2* | 45 (12,7) | 92 (25,7) | 63 (17,7) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (85,1; NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,42 (0,30; 0,61) | -- | 0,63 (0,46; 0,87) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p = 0,0049 |
| **Tid til PSA-progresjon6** | | | |
| Antall hendelser (%)*2* | 8 (2,3) | 93 (26,0) | 37 (10,4) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,07 (0,03; 0,14) | -- | 0,33 (0,23; 0,49) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Tid til oppstart av ny antineoplastisk behandling** | | | |
| Antall hendelser (%)*7* | 58 (16,3) | 140 (39,1) | 84 (23,7) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | 76,2 (71,3; NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,36 (0,26; 0,49) | -- | 0,54 (0,41; 0,71) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Total overlevelse8** | | | |
| Antall hendelser (%) | 33 (9,3) | 55 (15,4) | 42 (11,8) |
| Median, måneder (95 % KI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Risikoforhold relativt til placebo og ADT (95 % KI)*4* | 0,59 (0,38; 0,91) | -- | 0,78 (0,52; 1,17) |
| P-verdi for sammenligning med placebo og ADT*5* | p = 0,0153*9* | -- | p = 0,2304*9* |

NR = ikke nådd.

1. Median oppfølgingstid på 61 måneder.

2. Basert på den tidligste medvirkende hendelsen (radiografisk progresjon eller død).

3. Basert på Kaplan-Meier-estimater.

4. Risikoforhold er basert på en Cox-regresjonsmodell stratifisert etter PSA-screening, PSA-doblingstid og tidligere hormonbehandling.

5. Tosidig p-verdi er basert på en stratifisert log-rank test etter PSA-screening, PSA-doblingstid og tidligere hormonbehandling.

6. Basert på PSA-progresjon i samsvar med kriterier for Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.

7. Basert på den første bruken av antineoplastisk behandling for prostatakreft etter baseline.

8. Basert på en forhåndsspesifisert midlertidig analyse med cutoff-dato for data 31. januar 2023 og en median oppfølgingstid på 65 måneder.

9. Resultatet oppfylte ikke det forhåndsspesifiserte tosidige signifikansnivået på p ≤ 0,0001.



Måned

Ant. personer

Behandling

Enzalutamid + ADT

Placebo + ADT

Stratifisert log-rank test: p = < 0,0001

Stratifisert risikoforhold (95 % KI): 0,424 (0,296, 0,607)

Metastasefri overlevelse (%)

Enzalutamid + ADT:

Utsatte pasienter

Utsatte pasienter

Placebo + ADT:

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for MFS i behandlingsarmene med enzalutamid og ADT vs. placebo og ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**



Måned

Ant. personer

Behandling

Enzalutamid monoterapi

Placebo + ADT

Stratifisert log-rank test: p = 0,0049

Stratifisert risikoforhold (95 % KI): 0,631 (0,456, 0,871)

Metastasefri overlevelse (%)

Enzalutamid monoterapi:

Utsatte pasienter

Utsatte pasienter

Placebo + ADT:

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for MFS i behandlingsarmene med enzalutamid som monoterapi vs. placebo og ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analyse)**

Etter administrering av ADT som enzalutamid og ADT, eller placebo og ADT, sank testosteronnivået raskt til kastratnivå og forble lavt inntil behandlingsavbrudd etter 37 uker. Etter avbruddet steg testosteronnivået gradvis til nesten baselinenivå. Ved ny behandlingsstart falt det igjen til kastratnivå. I armen med enzalutamid som monoterapi økte testosteronnivået etter behandlingsstart og gikk tilbake til baselinenivået ved behandlingsavbrudd. Det økte igjen etter at behandling med enzalutamid ble startet på nytt.

9785‑CL‑0335 (ARCHES)‑studien (pasienter med metastatisk HSPC)

I ARCHES‑studienble det innmeldt 1150 pasienter med mHSPC som ble randomisert 1:1 og fikk behandling med enten enzalutamid og ADT eller placebo og ADT (ADT er definert som LHRH‑analog eller bilateral orkiektomi). Pasientene ble behandlet med 160 mg enzalutamid én gang daglig (N = 574) eller placebo (N = 576).

Pasienter med metastatisk prostatakreft påvist ved positiv benskanning (for bensykdom) eller metastatiske lesjoner på CT- eller MR-skanning (for bløtvev) kunne delta. Pasienter med sykdomsspredning til kun regionale lymfeknuter i bekkenet kunne ikke delta.   
Pasientene kunne få opptil 6 sykluser med docetakselbehandling dersom den siste behandlingen ble fullført innen 2 måneder etter dag 1 og det ikke var tegn til sykdomsprogresjon under eller etter docetakselbehandlingen. Pasienter ble utelukket ved kjent eller mistenkt metastase til hjernen eller aktiv leptomeningeal sykdom eller ved en historie med krampeanfall eller en tilstand som kan predisponere for krampeanfall.

De demografiske kjennetegnene samt kjennetegnene ved baseline var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Medianalder ved randomisering var 70 år i begge behandlingsgrupper. De fleste av pasientene i studien var av europeisk avstamning (80,5 %); 13,5 % var asiater, og 1,4 % var av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge. The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG‑ytelsesskår) var 0 for 78 % av pasientene og 1 for 22 % av pasientene ved studiens start. Pasientene ble stratifisert ut fra lavt eller høyt sykdomsvolum og tidligere behandling med docetaksel for prostatakreft. Trettisju prosent av pasientene hadde lavt sykdomsvolum, og 63 % av pasientene hadde høyt sykdomsvolum. Åttito prosent av pasientene hadde ikke fått tidligere behandling med docetaksel, 2 % hadde fått 1­–5 sykluser, og 16 % hadde fått 6 tidligere sykluser. Samtidig docetakselbehandling var ikke tillatt.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) basert på en uavhengig sentral vurdering var det primære endepunktet definert som tiden fra randomisering til tidligste objektive bevis på radiografisk sykdomsprogresjon eller død (uansett årsak, fra randomiseringstidspunktet til 24 uker fra seponering av studiemedisin), avhengig av hva som inntraff først.

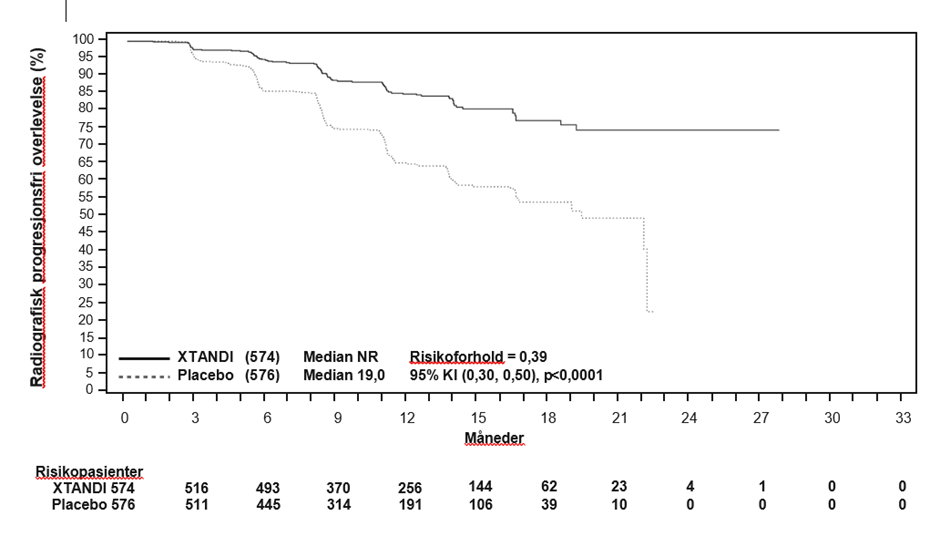
Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 61 % med hensyn til risiko for en rPFS‑hendelse, sammenlignet med placebo [HR = 0,39 (95 % KI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Konsistente rPFS-resultater ble observert hos pasienter med høyt eller lavt sykdomsvolum og pasienter med og uten tidligere docetakselbehandling. Mediantid til en rPFS‑hendelse ble ikke nådd i enzalutamidarmen og var 19,0 måneder (95 % KI: 16,6; 22,2) i placeboarmen.

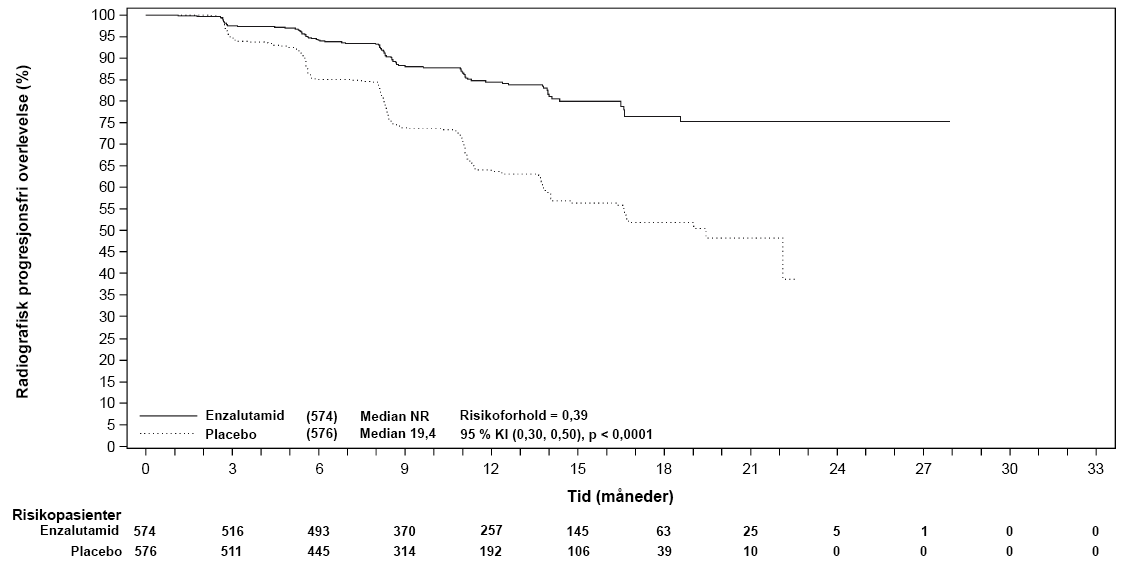
**Tabell 3: Sammendrag av effektresultater for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid og ADT (N = 574)** | **Placebo og ADT (N = 576)** |
| **Radiografisk progresjonsfri overlevelse** | | |
| Antall hendelser (%) | 91 (15,9) | 201 (34,9) |
| Median, måneder (95 % KI)*1* | NR | 19,0 (16,6; 22,2) |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,39 (0,30; 0,50) | |
| P‑verdi*2* | p < 0,0001 | |

NR = Ikke nådd.

1. Beregnet ved bruk av Brookmeyer og Crowley‑metoden.

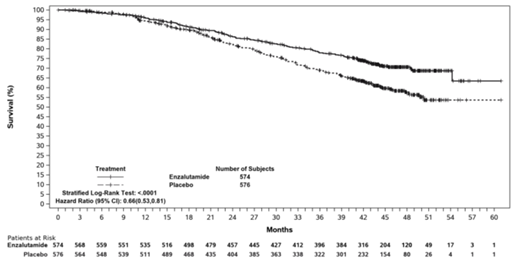
2. Stratifisert ved sykdomsvolum (lavt vs. høyt) og bruk av docetaksel i forkant (ja eller nei).



**Figur 3: Kaplan‑Meier‑kurve for rPFS i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

Viktige sekundære endepunkter som ble vurdert i studien, inkluderte tid til PSA-progresjon, tid til oppstart av ny antineoplastisk behandling, ikke målbar PSA-rate (nedgang til < 0,2 µg/l) og objektiv responsrate (RECIST 1.1 basert på uavhengig vurdering). Det ble observert statistisk signifikante bedringer hos pasienter som fikk behandling med enzalutamid sammenlignet med placebo for alle disse sekundære endepunktene.

Et annet viktig sekundært endepunkt som ble vurdert i studien, var total overlevelse. Ved den pre-spesifiserte endelige analysen for total overlevelse, utført da 356 dødsfall var observert, ble det vist en statistisk signifikant reduksjon på 34 % i risikoen for død i gruppen randomisert til å motta enzalutamid sammenlignet med gruppen randomisert til å motta placebo [HR = 0,66, (95 % KI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Mediantiden for total overlevelse ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Estimert median oppfølgingstid for alle pasienter var 44,6 måneder (se figur 4).



**Måneder**

**Behandling**

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Antall pasienter**

**Overlevelse (%)**

**Stratifisert log-rank test: <0,0001**

**Risikoforhold (95 % KI): 0.66(0.53,0.81)**

Risikopasienter

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Figur 4: Kaplan‑Meier‑kurver for total overlevelse i ARCHES‑studien (intent‑to‑treat‑analyse)**

*MDV3100-14 (PROSPER)-studien (pasienter med ikke-metastatisk CRPC)*

I PROSPER-studien ble der vervet 1401 pasienter med asymptomatisk, høyrisiko ikke-metastatisk CRPC som fortsatte på androgendeprivasjonsbehandling (ADT; definert som LHRH-analog eller tidligere bilateral orkiektomi). Pasientene måtte ha en PSA-fordoblingstid ≤ 10 måneder, PSA ≥ 2 ng/ml og bekreftet ikke-metastatisk sykdom ved blindet uavhengig sentral radiologisk vurdering (BICR).

Pasienter med en historie med mild til moderat hjertesvikt (NYHA-klasse I eller II), og pasienter som tok legemidler som er forbundet med senking av anfallsterskelen, kunne delta. Pasienter ble utelukket ved en tidligere historie med krampeanfall, en tilstand som kunne gjøre dem disponert for krampeanfall, eller visse tidligere behandlinger mot prostatakreft (dvs. kjemoterapi, ketoconazol, abirateronacetat, aminoglutetimid og/eller enzalutamid).

Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 933) eller placebo (N = 468). Pasientene ble stratifisert ut fra det prostataspesifikke antigenets (PSA) fordoblingstid (PSADT) (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder) og bruk av substanser målrettet mot benvev (ja eller nei).

De demografiske kjennetegnene samt kjennetegnene ved baseline var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Medianalder ved randomisering var 74 år i enzalutamidarmen og 73 år i placeboarmen. De fleste av pasientene (omkring 71 %) i studien var av europeisk avstamning; 16 % var asiater, og 2 % var av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge. Åttien prosent (81 %) av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 0, og 19 % av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 1.

Det primære endepunktet var metastasefri overlevelse (MFS), definert som tiden fra randomisering til radiografisk progresjon, eller død innen 112 dager etter avsluttet behandling uten bevis på radiografisk progresjon, uavhengig av hva som inntraff først. De viktigste sekundære endepunktene som ble vurdert i studien, var tid til PSA-progresjon, tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling (TTA), total overlevelse (OS). Ytterligere sekundære endepunkter var tid til første bruk av cytotoksisk kjemoterapi og kjemoterapifri overlevelse. Se resultater under (tabell 4).

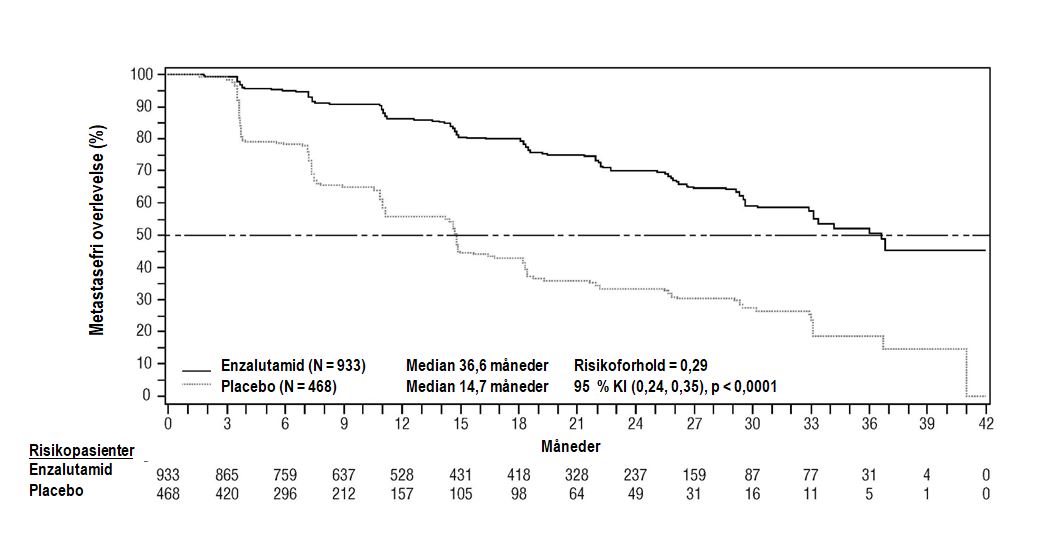
Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 71 % i den relative risikoen for radiografisk progresjon eller død sammenlignet med placebo [HR = 0,29 (95 % KI: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. Median MFS var 36,6 måneder (95 % KI: 33,1, NR) i enzalutamidarmen mot 14,7 måneder (95 % KI: 14,2, 15,0) i placeboarmen. Konsistente MFS-resultater ble også observert i alle forhåndsspesifiserte undergrupper av pasienter, inklusive PSADT (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder), demografisk område (Nord-Amerika, Europa, resten av verden), alder (< 75 eller ≥ 75), bruk av en tidligere substans målrettet mot benvev (ja eller nei) (se figur 5).

Tabell 4: Sammendrag av effektresultater i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Enzalutamid (N = 933)** | **Placebo (N = 468)** |
| **Primært endepunkt** | | | |
| **Metastasefri overlevelse** | | | |
| Antall hendelser ( %) | | 219 (23,5) | 228 (48,7) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | | 36,6 (33,1, NR) | 14,7 (14,2, 15,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | | 0,29 (0,24, 0,35) | |
| P-verdi3 | | p < 0,0001 | |
| **Viktigste sekundære effektendepunkter** | | | |
| **Total overlevelse***4* | | | |
| Antall hendelser (%) | 288 (30,9) | | 178 (38,0) |
| Median, måneder (95 % KI)*1* | 67,0 (64,0, NR) | | 56,3 (54,4, 63,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,734 (0,608, 0,885) | | |
| P-verdi*3* | p = 0,0011 | | |
| **Tid til PSA-progresjon** | | | |
| Antall hendelser ( %) | | 208 (22,3) | 324 (69,2) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | | 37,2 (33,1, NR) | 3,9 (3,8, 4,0) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | | 0,07 (0,05, 0,08) | |
| P-verdi3 | | p < 0,0001 | |
| **Tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling** | | | |
| Antall hendelser ( %) | | 142 (15,2) | 226 (48,3) |
| Median, måneder (95 % KI)1 | | 39,6 (37,7, NR) | 17,7 (16,2, 19,7) |
| Risikoforhold (95 % KI)2 | | 0,21 (0,17, 0,26) | |
| P-verdi3 | | p < 0,0001 | |

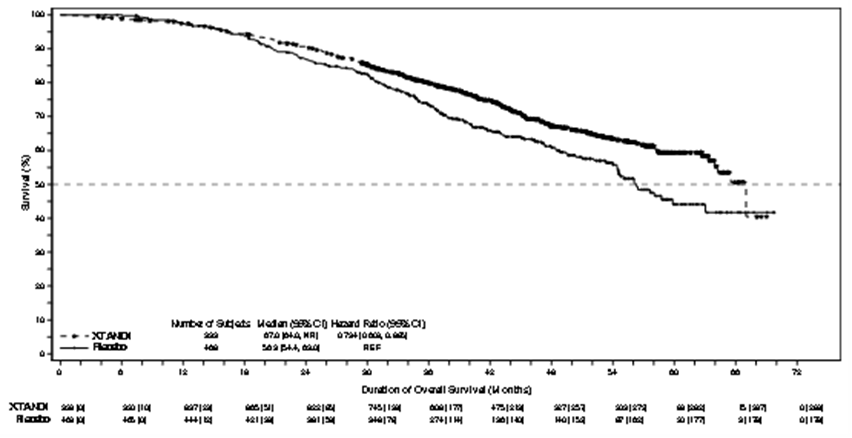
NR = Ikke nådd.

1. Basert på Kaplan-Meier-estimater.
2. HR er basert på en Cox-regresjonsmodell (med behandling som eneste kovariat) stratifisert etter fordoblingstid for PSA og tidligere eller samtidig bruk av en substans målrettet mot benvev. HR står i forhold til placebo med < 1 i favør av enzalutamid.
3. P-verdien er basert på en stratifisert log-rank test ved tiden for dobling av PSA (< 6 måneder, ≥ 6 måneder) og tidligere eller samtidig bruk av en substans målrettet mot benvev (ja, nei).
4. Basert på en forhåndsspesifisert interimanalyse med cutoff-dato for data 15. oktober 2019.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

Ved den endelige analysen av total overlevelse, som ble utført da det var observert 466 dødsfall, ble det påvist en statistisk signifikant bedring i total overlevelse hos pasienter som var randomisert til å motta enzalutamid, sammenlignet med pasienter som var randomisert til å motta placebo, med en 26,6 % reduksjon i risikoen for dødsfall [risikoforhold (HR) = 0,734, (95 % KI: 0,608, 0,885), p = 0,0011] (se figur 6). Median oppfølgingstid var 48,6 og 47,2 måneder for henholdsvis enzalutamidgruppen og placebogruppen. 33 % av pasientene behandlet med enzalutamid og 65 % av pasientene behandlet med placebo fikk minst én påfølgende antineoplastisk behandling som kan forlenge total overlevelse.



Overlevelse (%)

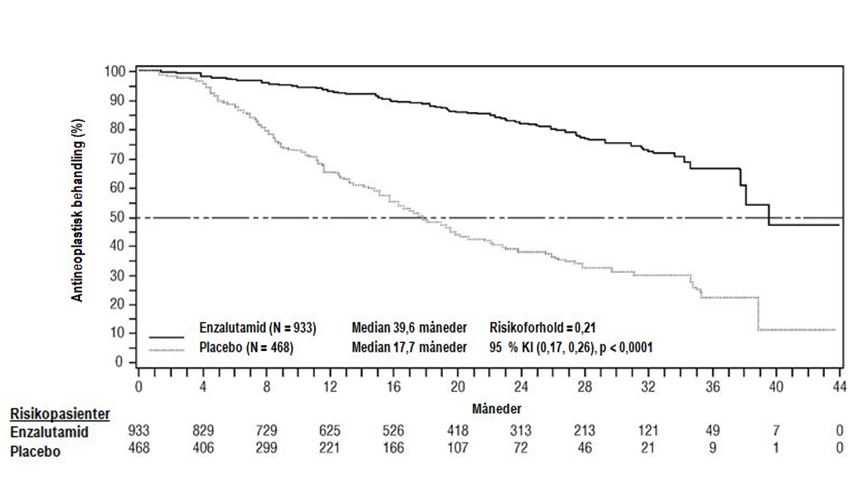
Antall pasienter Median (95% KI) Risikoforhold (95% KI)

Varighet av total overlevelse (måneder)

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)**

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduksjon på 93 % i relativ risiko for PSA-progresjon sammenlignet med placebo [HR = 0,07 (95 % KI: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Mediantid til PSA-progresjon var 37,2 måneder (95 % KI: 33,1, NR) i enzalutamidarmen mot 3,9 måneder (95 % KI: 3,8, 4,0) i placeboarmen.

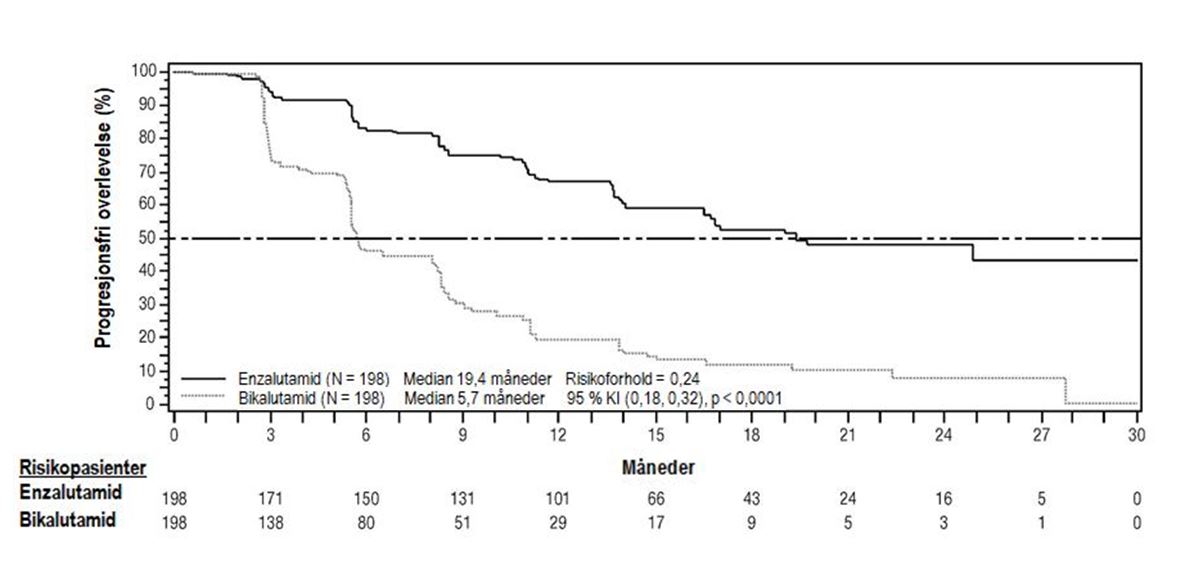
Enzalutamid viste en statistisk signifikant tidsforsinkelse til første bruk av ny antineoplastisk behandling sammenlignet med placebo [HR = 0,21 (95 % KI: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Mediantid til første bruk av ny antineoplastisk behandling var 39,6 måneder (95 % KI: 37,7, NR) i enzalutamidarmen mot 17,7 måneder (95 % KI: 16,2, 19,7) i placeboarmen (se figur 7).

****

Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for tid til første bruk av ny antineoplastisk behandling i PROSPER-studien (intent-to-treat-analyse)

*MDV3100-09 (STRIVE)-studien (kjemoterapi-naive pasienter med ikke-metastatisk/metastatisk CRPC)*

STRIVE-studien innmeldte 396 pasienter med ikke-metastatisk eller metastatisk CRPC som hadde serologisk eller radiografisk sykdomsprogresjon til tross for primær androgendeprivasjonsbehandling, som ble randomisert til å få enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 198) eller bikalutamid i en dose på 50 mg en gang daglig (N = 198). Det primære endepunktet var PFS, definert som tiden fra randomisering til tidligste objektive bevis på radiografisk progresjon, PSA-progresjon, eller død under studien. Median PFS var 19,4 måneder (95 % KI: 16,5, ikke nådd) i enzalutamidgruppen mot 5,7 måneder (95 % KI: 5,6, 8,1) i bikalutamidgruppen [HR = 0,24 (95 % KI: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. Det ble observert en konsistent nytte av enzalutamid fremfor bikalutamid på PFS i alle de forhåndsspesifiserte pasientundergruppene. I den ikke-metastatiske undergruppen (N = 139) hadde til sammen 19 av de 70 (27,1 %) pasientene som ble behandlet med enzalutamid, og 49 av de 69 (71,0 %) pasientene som ble behandlet med bikalutamid, PFS-hendelser (til sammen 68 hendelser). Risikoforholdet var 0,24 (95 % KI: 0,14, 0,42), og mediantid til en PFS-hendelse ble ikke nådd i enzalutamidgruppen, mot 8,6 måneder i bikalutamidgruppen (se figur 8).



Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse i STRIVE-studien (intent-to-treat-analyse)

*9785-CL-0222 (TERRAIN)-studien (kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC)*

TERRAIN-studien innmeldte 375 kjemo- og antiandrogenterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC som ble randomisert til å få enten enzalutamid i en dose på 160 mg en gang daglig (N = 184) eller bikalutamid i en dose på 50 mg en gang daglig (N = 191). Median PFS var 15,7 måneder for pasienter på enzalutamid mot 5,8 måneder for pasienter på bikalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Progresjonsfri overlevelse var definert som objektive bevis på radiografisk sykdomsprogresjon ved uavhengig sentral undersøkelse, skjelettrelaterte hendelser, igangsetting av ny antineoplastisk behandling eller død, uansett årsak, avhengig av hva som inntraff først. Det ble observert konsistent PFS-nytte i alle de forhåndsspesifiserte pasientundergruppene.

*MDV3100-03-studien (PREVAIL) (kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk CRPC)*

Til sammen1717 asymptomatiske eller mildt symptomatiske kjemoterapi-naive pasienter ble randomisert 1:1 for å få enten enzalutamid peroralt med en dose på 160 mg én gang daglig (N = 872) eller placebo peroralt én gang daglig (N = 845). Pasienter med visceral sykdom, pasienter med en anamnese med mild til moderat hjertesvikt (NYHA klasse I eller II) og pasienter som tok legemidler forbundet med reduksjon av terskelen for krampeanfall, fikk delta i studien. Pasienter med en tidligere anamnese med krampeanfall eller en tilstand som kunne disponere for krampeanfall, og pasienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatakreft, ble utelukket fra studien. Studiebehandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon (tegn på radiografisk progresjon, en skjelettrelatert hendelse eller klinisk progresjon) og start av enten cytotoksisk kjemoterapi eller et studielegemiddel, eller til uakseptabel toksisitet.

Pasientdemografien og sykdomskjennetegn ved baseline var balansert mellom behandlingsarmene. Medianalder var 71 år (område 42–93), og rasefordelingen var 77 % av europeisk avstamning, 10 % asiatiske, 2 % av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge og 11 % andre eller med ukjent rase. Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 0, og 32 % av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 1. Smertevurderingen ved baseline var 0–1 (asymptomatiske) hos 67 % av pasientene og 2–3 (mildt symptomatiske) hos 32 % av pasientene, som definert av kortformen av Brief Pain Inventory (verste smerte de siste 24 timene på en skala fra 0 til 10). Ca. 45 % av pasientene hadde målbar bløtvevssykdom ved studiestart, og 12 % av pasientene hadde viscerale metastaser (lunge og/eller lever).

Ko-primære effektendepunkter var total overlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de ko-primære endepunktene ble nytten også vurdert ved å bruke tid til start av cytotoksisk kjemoterapi, beste samlede bløtvevsrespons, tid til første skjelettrelaterte hendelse, PSA-respons (≥ 50 % reduksjon fra baseline), tid til PSA-progresjon og tid til total skårdegradering for FACT-P.

Radiografisk progresjon ble vurdert ved bruk av sekvensielle bildestudier, som definert av kriterier for Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (for benlesjoner) og/eller kriterier for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (for bløtvevslesjoner). Analyse av rPFS benyttet sentralt gransket radiografisk vurdering av progresjon.

I den forhåndsspesifiserte interimanalysen for total overlevelse da 540 dødsfall var observert, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant bedring i total overlevelse sammenlignet med behandling med placebo med en 29,4 % reduksjon i risikoen for dødsfall [HR = 0,706 (95 % KI: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. En oppdatert overlevelsesanalyse ble gjennomført da 784 dødsfall var observert. Resultatene av denne analysen var sammenfallende med resultatene av interimanalysen (tabell 5). Ved den oppdaterte analysen hadde 52 % av pasientene behandlet med enzalutamid og 81 % av pasientene behandlet med placebo fått påfølgende behandling for metastatisk CRPC, noe som kan forlenge total overlevelse.

En endelig analyse av 5‑års PREVAIL‑data viste en statistisk signifikant økning i total overlevelse hos pasienter som ble behandlet med enzalutamid, sammenlignet med placebo [HR = 0,835 (95 % KI: 0,75, 0,93); p‑verdi = 0,0008], til tross for at 28 % av pasientene på placebo gikk over til enzalutamid. 5‑års total overlevelsesrate var 26 % for enzalutamidarmen sammenlignet med 21 % for placeboarmen.

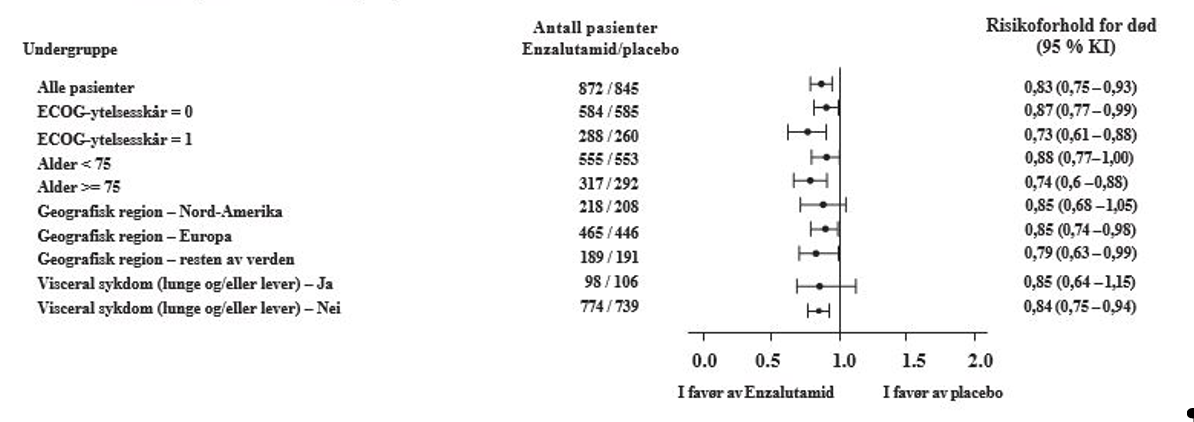
**Tabell 5:** **Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i studien PREVAIL (intent-to-treat-analyse)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Enzalutamid (N = 872) | Placebo  (N = 845) | |
| Forhåndsspesifisert interimanalyse |  |  | |
| Antall dødsfall (%) | 241 (27,6 %) | 299 (35,4 %) | |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 32,4 (30,1, NR) | 30,2 (28,0, NR) | |
| P-verdi*1* | p < 0,0001 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,71 (0,60, 0,84) | | |
| Oppdatert overlevelsesanalyse |  |  | |
| Antall dødsfall (%) | 368 (42,2 %) | 416 (49,2 %) | |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 35,3 (32,2, NR) | 31,3 (28,8, 34,2) | |
| P-verdi*1* | p = 0,0002 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,77 (0,67, 0,88) | | |
| 5-års overlevelsesanalyse | | | |
| Antall dødsfall (%) | 689 (79) | | 693 (82) |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI) | 35,5 (33,5, 38,0) | | 31,4 (28,9, 33,8) |
| P-verdi*1* | p = 0,0008 | | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,835 (0,75, 0,93) | | |
|  |  | | |
| NR = ikke nådd.  1. P-verdien er hentet fra en ustratifisert log-rank test  2. Risikoforhold er hentet fra en ustratifisert proporsjonal risiko-modell. Risikoforhold < 1 er i favør av enzalutamid | | | |

**![Et bilde som inneholder tekst, kart

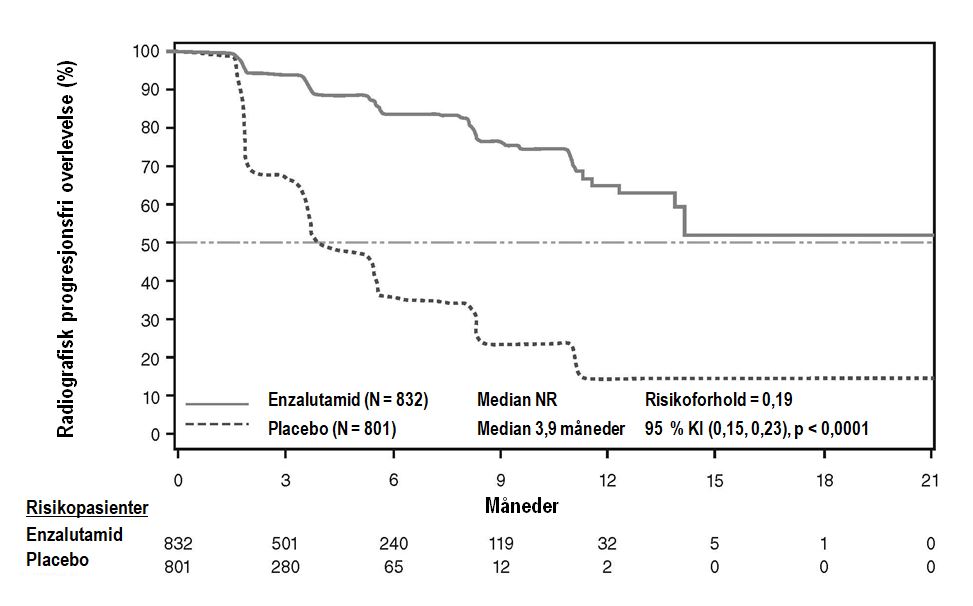
Automatisk generert beskrivelse](data:image/jpeg;base64,/9j/4AAQSkZJRgABAQEAYABgAAD/4RDSRXhpZgAATU0AKgAAAAgABAE7AAIAAAAETGl2AIdpAAQAAAABAAAISpydAAEAAAAIAAAQwuocAAcAAAgMAAAAPgAAAAAc6gAAAAgAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAFkAMAAgAAABQAABCYkAQAAgAAABQAABCskpEAAgAAAAMwMgAAkpIAAgAAAAMwMgAA6hwABwAACAwAAAiMAAAAABzqAAAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAMjAyMDowNToyOCAxMjozMTo1OAAyMDIwOjA1OjI4IDEyOjMxOjU4AAAATABpAHYAAAD/4QsWaHR0cDovL25zLmFkb2JlLmNvbS94YXAvMS4wLwA8P3hwYWNrZXQgYmVnaW49J++7vycgaWQ9J1c1TTBNcENlaGlIenJlU3pOVGN6a2M5ZCc/Pg0KPHg6eG1wbWV0YSB4bWxuczp4PSJhZG9iZTpuczptZXRhLyI+PHJkZjpSREYgeG1sbnM6cmRmPSJodHRwOi8vd3d3LnczLm9yZy8xOTk5LzAyLzIyLXJkZi1zeW50YXgtbnMjIj48cmRmOkRlc2NyaXB0aW9uIHJkZjphYm91dD0idXVpZDpmYWY1YmRkNS1iYTNkLTExZGEtYWQzMS1kMzNkNzUxODJmMWIiIHhtbG5zOmRjPSJodHRwOi8vcHVybC5vcmcvZGMvZWxlbWVudHMvMS4xLyIvPjxyZGY6RGVzY3JpcHRpb24gcmRmOmFib3V0PSJ1dWlkOmZhZjViZGQ1LWJhM2QtMTFkYS1hZDMxLWQzM2Q3NTE4MmYxYiIgeG1sbnM6eG1wPSJodHRwOi8vbnMuYWRvYmUuY29tL3hhcC8xLjAvIj48eG1wOkNyZWF0ZURhdGU+MjAyMC0wNS0yOFQxMjozMTo1OC4wMjQ8L3htcDpDcmVhdGVEYXRlPjwvcmRmOkRlc2NyaXB0aW9uPjxyZGY6RGVzY3JpcHRpb24gcmRmOmFib3V0PSJ1dWlkOmZhZjViZGQ1LWJhM2QtMTFkYS1hZDMxLWQzM2Q3NTE4MmYxYiIgeG1sbnM6ZGM9Imh0dHA6Ly9wdXJsLm9yZy9kYy9lbGVtZW50cy8xLjEvIj48ZGM6Y3JlYXRvcj48cmRmOlNlcSB4bWxuczpyZGY9Imh0dHA6Ly93d3cudzMub3JnLzE5OTkvMDIvMjItcmRmLXN5bnRheC1ucyMiPjxyZGY6bGk+TGl2PC9yZGY6bGk+PC9yZGY6U2VxPg0KCQkJPC9kYzpjcmVhdG9yPjwvcmRmOkRlc2NyaXB0aW9uPjwvcmRmOlJERj48L3g6eG1wbWV0YT4NCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgCiAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAKICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgIAogICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgICAgPD94cGFja2V0IGVuZD0ndyc/Pv/bAEMABwUFBgUEBwYFBggHBwgKEQsKCQkKFQ8QDBEYFRoZGBUYFxseJyEbHSUdFxgiLiIlKCkrLCsaIC8zLyoyJyorKv/bAEMBBwgICgkKFAsLFCocGBwqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKioqKv/AABEIAmUDhgMBIgACEQEDEQH/xAAfAAABBQEBAQEBAQAAAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EAACAQMDAgQDBQUEBAAAAX0BAgMABBEFEiExQQYTUWEHInEUMoGRoQgjQrHBFVLR8CQzYnKCCQoWFxgZGiUmJygpKjQ1Njc4OTpDREVGR0hJSlNUVVZXWFlaY2RlZmdoaWpzdHV2d3h5eoOEhYaHiImKkpOUlZaXmJmaoqOkpaanqKmqsrO0tba3uLm6wsPExcbHyMnK0tPU1dbX2Nna4eLj5OXm5+jp6vHy8/T19vf4+fr/xAAfAQADAQEBAQEBAQEBAAAAAAAAAQIDBAUGBwgJCgv/xAC1EQACAQIEBAMEBwUEBAABAncAAQIDEQQFITEGEkFRB2FxEyIygQgUQpGhscEJIzNS8BVictEKFiQ04SXxFxgZGiYnKCkqNTY3ODk6Q0RFRkdISUpTVFVWV1hZWmNkZWZnaGlqc3R1dnd4eXqCg4SFhoeIiYqSk5SVlpeYmZqio6Slpqeoqaqys7S1tre4ubrCw8TFxsfIycrS09TV1tfY2dri4+Tl5ufo6ery8/T19vf4+fr/2gAMAwEAAhEDEQA/APpGiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCCe+tLa4t7e5uoYZrpikEckgVpmALEKDyxABOB2FVJfEeiQW11cTaxp8cFlN5F1K90gWCTIGxznCtkjg88iqfiOC8m1Lw+9lYTXUdvqQluHjeNRCnkyJuO5gSMyDhcnAPFcvHoWs2lyt7/YUl0dO8qAQefDu1DaLpWl5YLtJuVbDlW/1nHTcAejVzdv480W7to7i1i1iaCVQ8csehXrK6kZBBEOCCO9a+i2Umm6Dp9jPJ5strbRwu+c7iqgE5Priue8F2+oyfD/w81rfxwodLttqNbb8ful77hQBe/4TXS/+fXXP/BBff/GaP+E10v8A59dc/wDBBff/ABmpQfFERfcNJuFAG0KZIieOc/eFDaprwuFVfDoMJxuc3yAj1+XHP50ARf8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzUo8RyRzyxXmianAYl371hEqMOc4ZSfTp19qmXxNpRkWOW4e2ZiAv2uCSAMT2BdQCaAKn/AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM1twXVvdbvs08U2373luGx+VS0Ac//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc/8A8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzR/wAJrpf/AD665/4IL7/4zXQUUAc//wAJrpf/AD665/4IL7/4zR/wmul/8+uuf+CC+/8AjNdBRQBz/wDwmul/8+uuf+CC+/8AjNH/AAmul/8APrrn/ggvv/jNdBRQBz//AAmul/8APrrn/ggvv/jNH/Ca6X/z665/4IL7/wCM10FFAHP/APCa6X/z665/4IL7/wCM0f8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M10FFAHP/8ACa6X/wA+uuf+CC+/+M0f8Jrpf/Prrn/ggvv/AIzXQUUAc+PG2j+bDHImqwedNHAj3GjXcSb3YIgLvEFGWYDJI610Fc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK5Wbx/p0FrcTSWl0hR4hbJJJBH9tWVmWN4maUJhijYDsrcdOVz1VcdbeB7iy07U4bW/tPN1OQrP9otZp4Vtju/cxxPOdn32PB2cn5McAA7BGLRqzKUJAJVsZX2OOKwPAP8AyTnw5/2C7b/0UtbsUYhhSJCSqKFBY5OB6msLwD/yTnw5/wBgu2/9FLQB0FFFFADJoYriB4biNJYpFKujqCrA9QQeoqjNo8Y02Oz05xZxxMGVQgdMf3Sp6jnp2wMVo0UAYY03R9bhM6Wxtpo3eETRDyZo2VsYDLg9Rkdqn/se+Ee1fEWpZxgEx2x/9pVcvrC31G3WK6UkLIsiMpwyMpyCD2PFRG+a0mnOqvb29uZVS2lMm3eCBwc/xZyPfigCpKuv2LNJbvbapFtyYZB5Emf9lhlT9CB9ac/iKG1Ctqlnd6fEwz5s6KUU+jMjMF+pwPetemuiyxtHIqujAhlYZBB7EUAOBBGQcg9xRWKfD32SRpNBu20zcBuhVA8JxxnYfunGPukdKcJ/ENsf31lZXqZxut5jE312sCPw3UAbFFULbWLa4uVtZRJbXbAkW867WOOuD0b8Cav0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXL+Jte8V6XqUcPhzwZ/btq0Id7n+1IrbY+SCm1wScAA5/2vauoooA8/8A+Ew+Iv8A0S7/AMuG3/8AiaP+Ew+Iv/RLv/Lht/8A4mvQKKAPP/8AhMPiL/0S7/y4bf8A+Jo/4TD4i/8ARLv/AC4bf/4mvQKKAPP/APhMPiL/ANEu/wDLht//AImj/hMPiL/0S7/y4bf/AOJr0CigDz//AITD4i/9Eu/8uG3/APiaP+Ew+Iv/AES7/wAuG3/+Jr0CigDz/wD4TD4i/wDRLv8Ay4bf/wCJo/4TD4i/9Eu/8uG3/wDia9AooA8//wCEw+Iv/RLv/Lht/wD4mpbXxZ4/lvIY7r4a/Z4XkVZJv7egfy1J5baBk4HOK7uigArM8SXV7YeGdRvNLkgjura3eaM3ETSR/KNxBVWUnIBHUYznnpWnWfr+n3Oq+H77T7K5itZrqFoRNNCZVQMME7Ayk8E4+Yc4PPSgDj/D/j1JNMutZ1rxb4bvdLsrFbi9Om2zo1o742KW86UMThxtADZC4Bziugh8caDc6fcXtpc3FzDbypE3kWM8jOXAKFEVC0isCCHQFSOQcc1jXXgvxHf+Gb3RbvxFpaw3WmNp3mW+isjlSuwFy1wxbCs+ANvzNnkAqWXXgXxHPFrQi8UWVtLrEdtHLJDpcilFjXa4X/SMjeMjIIKgnBzhgAaQ+JXhZtPgvhe3P2efzSrnTrgFVjYJI7jy8oiswBdgFB4zwaNR8Y/2L41/szVljh02S3gME8ccsrtNLN5Sq+1cIpbABPGSMkZArE174aarr+hwaZc67p0dtDbPbLax6S4tolwgjaOL7Rw6BOGcvjJ27a0PEHgfVNf1JrxtbtID9mto1VdOZsSw3CXAf/XfdLpjZ1wcbs80AWrz4iaPb3GmxQR3919u1KTTSY7CfMMqIzNuGzPYcdwSw+VWIv2njPQb28u7aG+2tZpLJLJNDJFFsibZIyyOoR1VuGKkgHrWFbeAdUt1hnPiGGW/j1x9YLvp/wC5BeF4mjWMSBgMSEgl2IwOvOTSfAWq6V4tn15dcs7i4kguYA8+nSNKyyOHTzJDP8wjKgBVCrtyAFzkAFmP4r+DJbUXMWsM8BgW4WRbOcq0R6yA7OVU5DkcIQQ+0jFad/4q0vTNYuLW81SBWtrZJZbRIXkmBd9keNpOSx+VYwpZiRj0rjj8KtZ/4R4aSPE1j5f9gf2EZP7IfPlZ+/8A8fH3tvHpnn2rY1zwPq+ta9b6r/b1pbT28ECxhNNZh50cnmbzmblCSw2dQD97IzQBoeDPE114o0rUruWGBGt9QntoUQOnypjaH3gMr84YFQQcjGRWdYePLmH4aN4j1yzhN8t3cWi2lmWKPKt08EahiCcHaMtjpk7R0rX8K+Hbzw/bal9t1Uahc6heyXjMtsIY4mcDKqm4ttyO7E+/eszT/A19a+DDo9zrMEl5DqL6jaXsNiY1ikacz4aMyNvG9nB+YZQ44I3UAQWXi/U9S0vTILC806XVdTvZbcyGwnSKw8pC8iSQyOsjMNu0ZMed6ttA4Onb+OtKtvB1trviS7t9KjkuDZyNK+E89ZWiIU9cblY57KCTgAkQDwXdxwx3lvqsKa8t+9+141oTA7vH5TJ5PmA7PLCgDzM5VWyeQXaj4LuJvBFpoGl6nFbSQXUN3JdXNoZvNkjnE5JRXTBaRQTz0JA6ggAtab498O6tqUFhZXspu55HiWGWzmiZZEBZo33oNj7VLbWwxUZAI5p9v420O71+PRrae5lu5HlSMrYT+S5iOJMTbPLO1vlJDcNx14rEtPAms2+u2l++vWLxW+sz6qYRpbhmMsTRGPd55xhXbBwecHGAQcnwnZXUXj6a6MEweS7vDJBc6NeQi1jeR2JSdpTbZJEeTEmZOpJ5agD1CiiigDn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf8AkA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArjU8cX1w3kWejQS3V0yNpyG+KpPEwmbMjeXmNwsD5XDDJUbuSV7KuVi+H+m29reCzuri0vLy7N3Jf20VvFNvIZf4Ygh+V3XLKW+YnO7mgDotOvodT0u1v7Xd5N1Ck0e4YO1lDDI9cGsfwD/yTnw5/2C7b/wBFLW3bW0VnaQ21snlwwoscaA52qBgD8hWJ4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKZLFHPE0U0ayRsMMjrkEe4p9FAFARX9qbub7Qb1SGeC2MaowPUJv6Y7cj6mlbVreDTkvNQD2KNnK3AAZOv3sEgdOucVeooARWDqGQhlYZBByCKWqMtnNFdXF7ZzSPK8O1bWSTELOB8p6Er6HH5GlOorbrbLqSrbTXDbFUEuu7su7AGT2zjNAE13ZW99AYbyFZY85ww6H1HpWedENiRJoMiWknIeOUNJHJ9RuBBHqK16KAMv+13tCV1i1Noo/5eQweH8W4K/8CAHvWmrq6hkYMpGQQcg0pGRg8ist9DhgYz6R/oVwDuwjMInOeQ6A4OemcZHagDUorFXxHBZ3DWuv+Xps45SSR8QzL6o57+qnBH05rYjkSWNZInV0YZVlOQR7GgB1FFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVy/ib4b+FPGGpR6h4j0r7ZdRwiBJPtEseEBLAYRgOrHn3rqKKAMi18LaNZeFG8NW1ns0hoXgNt5rn5HzuG4ndzuPOc81kaB8LPBvhfWI9U0LR/st7EGVJftUz4DDB4ZyOh9K66igDlvEnw18JeLtUXUfEOk/bLpYhEJPtMseFBJAwjAdSa0ovC2jQ+FD4ajs9ukGFoDbea/wBw5yN2d3c85zWvRQByfh74YeEPCurLqegaR9kvFRkEn2mZ/lPUYZyP0pfEXwy8I+LNV/tLxBpH2u78sR+Z9plT5R0GFcDv6V1dFAGQfCujHwn/AMI0bP8A4lHk+R9m81/uem7O78c5rM8OfDPwj4S1X+0vD+k/ZLvyzH5n2mV/lOMjDOR2HauqooA5PxD8L/B/irVm1PXtI+1XjoqNL9pmTIAwBhXA/StWbwro0/hMeGpbPdpAhWAW3muPkXGBuzu7DnOa16KAOW8N/DXwn4Q1N9Q8O6V9juniMLSfaZZMoSCRh2I6qKkvvh74X1LxXF4lvdM8zV4pI5EuftEowyY2naG28YHaulooAKxPGdpbX3gfWoL23iuITYysY5kDqSqlgcHjggEehArbqvf6fZarYyWWqWkF7ay4EkFxEskb4ORlWBB5AP4UAeMt4LudP8KXGsvZadollNp9hGthpFzJsuZROrefKAka7sELjDZyck4GOv0Xxzqt34ov7W7gt7jTls7u7tJbW3ePf5Eyx7AzvmXhhlhGi5+6XHNdZJ4a0KbRU0ebRdPk0yM5Sxa1QwrzniPG0cknpUdn4T8O6dqX9oafoGl2t7lm+0wWUaSZb7x3AZ57+tAHJXXjTxFYeE4tXk/sfUDqgtDpy2YKmLz2wQ4klVZAuVw2+PeTjCcGsyS88TXvi/Qb6WOw0nW10vVIZ/trmW3jSOa2KuYo5mVGYEbgJCVzyz7FB9Cg8LeH7a3vYLbQtNhh1D/j8jjs41W56/6wAYfqeueppJPCvh6bTLbTZdB0x7G0fzLe1azjMULcnciYwp5PIHc0Acg/j7WbvRZdW0+3s7YadpFtql5pt1E7z3CyoXMcbBxsOFZVJV8twQMc+i1Ru9E0rUL+2vr/AEyzuruzO62uJrdXkgOc5RiMryO1XqACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/ALC2m/8ApdBXQVz/AI1/5ANt/wBhbTf/AEugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArzqDVfE93Y+IBb6hJJLbyrIgzBE6QiSXc1sxidGRlRVUSgncsmWAKtXotZD+E/DkvneboGlv59z9rm3WUZ8yfn963HL/MfmPPJ9aANO3fzLWJwzsGQHc4wx46kcYNYfgH/AJJz4c/7Bdt/6KWugrn/AAD/AMk58Of9gu2/9FLQB0FFFFABRRRQAUUUUAFFFFABQRnrRRQBmzWdxYi7udIXzridg5guJ2EeR129dpPtxVuG8gmuJLZZF+0QqrSxZ+ZAw4z+R59qnqC4tvOjk8lzbzumwToqll7jqCDz2NAE9FUZDqFrBbLAiXzbgs7ySCJtv94AKQT7cVPa3tteq7WkySiN2jfac7WUkEH0IINAE5AIIIyD1BrGPhxLbe2i3lxppYs/lREPDuPfy2BAGecLtrZooAxU1ubT7hrfxBF5AaUJDeRofIkBxjJydjZJGG4OODzW1Udxbw3Vu8FzEksMilXR1yGHoRWDGbrwvIUl8+90YklHAMktn/st3aPrg8kd8jkAHRUVHb3EN3bpPbSpLDINyOjZDD1BqSgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/sLab/AOl0FdBXP+Nf+QDbf9hbTf8A0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryKDSIEk1g6joF7dad/aYe9hGmSk3a/6Tt3JtPnuJHjYzJuUr5XP7stXrtYi+LtKaK8cfb/APQygkX+zLne+4kKY18vMoJVuUDDAz05oAvaLFdwaDp8WpOZLyO2jW4djktIFAY5785rM8A/8k58Of8AYLtv/RS1vo4kjV1yAwBG5SD+IPIrA8A/8k58Of8AYLtv/RS0AdBRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABVa4slkt5ktpGs5JjkzwKocN68gg/iDVmigCn9puIbqOCW2d4NnzXm9AoIH8S5BGfYVcqK5tory0ltrlN8MyGN1zjKkYIqB7a9S5gNrdxpaxgK8MkRdnA/292QenUGgC5RVWC+ErTiaCa18lwm6cAK+ehUgkEVaoAyW8OWSXEk9iZrCSXPmfZH8tXP94qOCffGarnU77QmjXXmS4smO3+0Ik2CI5481cnAPHzDjPXFb1BAIIIyD1BoARHWRFeNgysMqynIIpaw5NDudOaSbw5dCDcwdrGf5rdz3xxujJ9Rx321YtNa36o+m6hALO8274kMm5Z07lGwMkHOR1HXoaANSiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAOf8AGv8AyAbb/sLab/6XQV0Fc/41/wCQDbf9hbTf/S6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACub8Q6Dcarp95EdO07UZLmddgvJ2i+zxqmFdHWNjvVizLjaQWOGGM10lc3P4xNu08U3h/VluEkRLe3H2cvdhhId0YEuAAsTsQ5VsDpnigDoYkMcKI7mRlUAu3Vj6msLwD/yTnw5/wBgu2/9FLW3a3UN9Zw3drIJYJ41kjcdGVhkH8jWJ4B/5Jz4c/7Bdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCK5toLy2e3uokmhkGHRxkMKqKLnT5bh2KPpsUAMMUaMZUKjkd9wI6d88c1oUUAR29xHd20c8BLRyKGUlSpI+h5FSVm3Fx/ZNw1xeXMsttcyxxIpjBFuxyMkj+EnaOehPXB40qACquo6baara/Z76ISJkMpzhkYdGUjlSPUVaooA59NQv9BaKDXClxZNKY01INgqDnaJVxgHou4HBJHSugqO4gjuraSC4QPFKhR1PcEYIrDT+0vDiiNhLqumB8K+S9zbqTwCP+Wij1+8B/exQB0FFU7DV7HU94srlZHjxvjOVdMjI3KcEfiKuUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf+QDbf9hbTf/S6Cugrn/Gv/IBtv+wtpv8A6XQV0FABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVh6roN1eRtLYaglrfLd/aYJ5bfzUj/dGIrs3KT8jN/EPmOenB3K4EeNddvLbWprLTWiW3MUlmDaCc/ZizhrggTqZQfLb92ux144fIoA7bT7KLTdNtrG2z5NrCkMe7rtUAD9BWP4B/5Jz4c/7Bdt/wCilrcgfzbeOQOsm5A29BgNkdQOeKw/AP8AyTnw5/2C7b/0UtAHQUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVQjDabLHCPtl2l1O37xiHFv8pOCeoXIwOuCQKv0UAAORkciis6C1l0vyLXTrfzbRpGMhluDuhBOflBByOvGRirFvqNrdXFxDDIfMtziVWRlx155AyODyOKALNFIrq65Rgw9Qc0tAFDUdGtNSkjmkDQ3UOfKuYTtlTIIwG9PmPB4qmG1vS5EV1/ti0LYLqFjuIxjqRwrj6bTz0NbdFAFHTdZs9UVhbSbZo2Ky28nyyxEdQy9R/I8Gr1Z2p6Dp2rjdeW484KVSeMlJEyMcMORVIaleaEzRa4JLiyGTHqUaZ2r6TKv3SP74G098UAb1FNjkSWNZImV0cBlZTkEHoQadQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXD3fi7xXqFyzeDvCKX2nKSFv7+/W2Wcg4zGm1mK9cMQAeoyME9xXlXxBfxNrP9m6ZFDdWtyryCWzstW+wDUDhSjw3BRshQHzEwDc55CgkA7Tw34jvdUkex1/RZtE1aKMStbvKs0ciZxvjlXhgDwRwRkZHIJ6GsXwfZatp3hKxtfENybrUI1bzZGl8xgCxKqXwN5VSqlsDcQT3raoAKwz4O0Yx3EaR3cS3M/nyiG/nj3HLHb8rjEeXY+WPkyxO3JrcryNNZmnm1ObxDr7Rae97GL6a1vJbY6dhbgLbEiTEbB0g+ZQhfzAGBBXcAeuABVAUYA4AHauf8A/8k58Of9gu2/8ARS1p6LJeTaDp8mprtvXto2uBt24kKjdx25zxWZ4B/wCSc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigApGUOpVgGUjBBHBFLRQBnPp0lqYv7FMFmnn+ZcReTlZRgKemNpwByPTmrFrfxXc88KJMklu211liZM+hBIwwPqM1ZqtfWZvY41W5ntmjkEgeBgCcdjkEEHPQigCzRVZxei+QxtAbTHzqynzAcHkHOOuOMetLY3sWoWa3MAcIxZcSIVZSpKkEHoQQRQBYoIyMHpRRQBz4t73w0P8AQEa90neM2oDNNbKcD93ydyjrs6gdM4ArU07VbHVoWk0+5WYKcOoyGQ+jKeVPsQDVysvUtChvblLy3leyv48bbmHqwB+669HXk8H14xQBqUVi6druyYadrxjtNSXgZ+WO4GcB4yeuePlzkE49ztUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXjfg3wj4m1DxCl3r91/aOjyBzd3T6u11DqXBCmODaBAVk2sCCCm0qM9a9kritc+HWhXeptfw6tq/h+4u5P3n9lao9otxI3cqDtLE+gyT1zQB02n/Z9P8AK0g6hJc3KRtKq3EoeYxbsAk9SBkLuPJxyScmr9YnhnwrpPhizddJWWV7jDTXdxO080+BwWkYkkeg6DPA5rboAKzZvEmh28d9JPrOnxJpzKt6z3SAWxb7okJPyE9s4zWlXC3Gl3z6ZqSQaV4hjSW8ElpCNSi8+CY7y1wrmcjySSp8sk87v3eDigDuUdZI1eNg6MAVZTkEeorA8A/8k58Of9gu2/8ARS1uxCQQoJmDSBRvZRgE9yBWF4B/5Jz4c/7Bdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKq3VhHdXFtOZJY5LZ96GN8BsjBVh0INWqKAM46mbKxnudaRbSOKZk8wEspTdhXOOgwRnPTntWgCGUFSCCMgjvSkAggjIPUGqkunQPqEd8u9biNDGpWVlVh2DKDhgCe44oAt0Vmtqcun6cbjW4liKvtJtQ8y4/vHC5A+vT1rSoAiubW3vbdoLyCOeJvvJKgZT+BrAinufCpaC6gabRzMTFcxZZrVWy210AyVB4DDoCM9M10lFAEcE8V1bxz20iyxSKGR0OQwPQg1JWFd6A1ncNf+HPLtLrrJb5KwXP8AvKOA3+0Bn61a03XYb65ezniksdQiUM9pcY3YP8SkEh1yDyD9cHigDTooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf8AkA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK8d+MGnzyeJLfVtL1LQUvdJtra9eLWhL/oaR3O9ZoinTe4EbDGWCgDmvYq8Q1W/13xFren+INQ+FetB4xAy276vFFHMY2d4fMiYAkq0jEKccnkcUAelfDxSPAenO2qw6u8vmzPeQKVjZnldmVFP3VUsUAwMBQMDpXS1zXw+kvJfBVtJqenT6ZdvPctLbXG0yAm4k+ZiqqGLfe3AYO7IznNdLQAVzR8b2rw3Ullp95f8Ak3psYltJLeQ3Mqhi6oBLwVCMSH2HA4ByM9LXL3PhfVLl5r3+1bKHVjOskFxFp7CNEVJEAeMyku+2VxvDL0T5cKQQDo7W6hvrOG7tZBLBPGskbjoysMg/kaxPAP8AyTnw5/2C7b/0Uta9la2+k6Tb2kTbLazgWJWcjhEXAJPToK57wJqlhH8PPDySX1srLpluCrTKCD5a8daAOqoqp/a+m/8AQQtf+/y/40f2vpv/AEELX/v8v+NAFuiooLq3ulJtp45gpwTG4bH5VLQAUVHPcwWyB7maOFScBpGCgn8aIZ4bmPzLeVJUzjcjBh+YoAkooqGe7trXb9puIod33fMcLn86AJqKbHLHNGJIXWRG6MpyD+NOoAKKgnvrS2cJc3UMLEZCySBSR+NR/wBr6b/0ELX/AL/L/jQBboqp/a+m/wDQQtf+/wAv+NA1bTicC/tSf+uy/wCNAFuiiigAoqv/AGhZifyTdwebu2+X5o3Z9MZ61YoAKKKrx6hZzTeVDdwSSH+BZQT+WaALFFFIzBVLMQABkk9qAFoqp/a+m/8AQQtf+/y/40f2vpv/AEELX/v8v+NAFuiqn9r6b/0ELX/v8v8AjUsF5bXW77NcRTbevluGx+VAE1FFMmnit4/MuJUiTONzsFH5mgB9UJLWe0W9ubBpLieYb0t7ic+WHA6KTnYD7cd8datQXMF0pa2mjmUHBMbhgD+FS0AUZNWt7aS3hvd1tNcBdqspKhj/AA7h8uc+9XqinuoLVQ1zPHCpOAZHC5P41RhtxFbXM2hzxyvcS+Z++laSINwGxg8dOg4zQBp1T1LSrTVYVjvIyWjbfFKjFJIm/vKw5BpIdQVbqGwvXRL94vM2IG2MBwdrEc49Ooqee8trUqLm4hhLdBI4XP50AY1yNU0FftMdzNqlirAzRSxhpo1JGWQqBuAGTggmtez1C01CHzbG5iuEwDmJw2M8jOOlM/tfTf8AoIWv/f5f8ayb2LTX1CHUdL1Wysr2MFHbcrJMh/hdQwzg8g5yD9SKAOhormT4tXTDjXGtWhzj7ZYyh0HX7yZ3L0HI3DnqK6K3uYLuBZrWaOaJxlXjYMrD2IoAkooqu+oWcU3lS3cCSA4KNKA2fpmgCxRRRQAUVXGoWbT+SLuAy7tvliUbs+mM9asUAFFFVP7W07/oIWv/AH+X/GgC3RVT+19N/wCgha/9/l/xo/tfTf8AoIWv/f5f8aALdFQQXtrdMVtrmGZgMkRyBiB+FT0AFFNlljgjMkzrGi9Wc4A/GmQXdvdbvs1xFNt+95bhsflQBLRRUc1xDbR77iWOJM43SMFGfqaAJKKjguIblN9tNHMoON0bBhn8KkoAKKinure1Cm5nihDdDI4XP51D/a+m/wDQQtf+/wAv+NAFuiqn9r6b/wBBC1/7/L/jR/a+m/8AQQtf+/y/40AW6KRHWRFeNg6MMhlOQRS0AFFV5tQs7eTy7i7gifGdryBT+RqwDkZHIoAKKKrtqFkk3kvdwLLnbsMqhs+mM0AWKKKKACiqjarp6sVa/tgwOCDMvH60f2vpv/QQtf8Av8v+NAFuiqn9r6b/ANBC1/7/AC/40+G/s7iTy7e7glfGdqSBj+QoAsUUU15EijZ5GVEUZLMcACgB1FQwXtrdMVtrmGYqMkRyBsflU1ABRTJZooIzJPIkSDqzsAB+JpsF1b3QJtp4pgvBMbhsflQBLRRUc9zBbIHuZo4VJwGkYKCfxoAkoqp/a+m/9BC1/wC/y/40f2vpv/QQtf8Av8v+NAFuiqn9r6b/ANBC1/7/AC/41ZiljnjEkLrIjdGQ5B/GgB1FFQT31pasFubqGFiMgSSBSR+NAE9FIrK6BkYMrDIIOQRS0Ac/41/5ANt/2FtN/wDS6CugrmvGt1b/ANlW1v58Xn/2tpv7reN3/H7AenWuloAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryL4oaRqOsePNNPh2bR7rVbFLO5istUlkiNuVuWdZIiPlYyeWyOPvBUGMZr12vJviTHLfePrTSb7xZqOk6PqNta2z2WlW+6WWV55EDPLtIhQl0UEn5jnj5aAO+8H6XqOjeFLSy1u5hub9TJJO8ClYlZ5GfYgPRF3bVHoo4HStusfwpa6fY+GLSz0ie4uLS33wq91M0soZXZXVmbnKsGXHbGBgDFbFABXJX3joQWmrz2lgZE06eOFJpndYpAwy0rNHG7RxrhvnKkcZ4U7q62uYi8A6Rp5vj4eB0E37obk6Zb28fmKqkbOYzhTuJOOc9COaAOljYvErMFDFQSFbcPwPcVg+Af+Sc+HP+wXbf+ilrejjSGJI4lCoihVUdAB0FYPgH/knPhz/sF23/AKKWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAGugdSDkZBGQcEfQ9qoRi/wBPjsbVYn1GMKI5rp5gsg9GKkYb3wc+xrRooArW2o2V5cTQWt1FLNAcSxo4LJ25HbpVmkKK2dyg5GDkdR6VmLpcml6eIPDwhhAk3CK4Z2QL3VeflHTAHA9KANSsi58MaXPIZoYDZXJz/pFmxhk5z1K9evQ5FW4dSil1CSxaOaOeNQx3RMEceqvjB/PNXKAMFjreiuHZ31uywN42IlzF7gABXHtwfTPStPT9Ts9VgMtlLvCsVdWUo6MDghlIBU5HQirdZ17oGnX84uJYDHcAEefbyNFIQexZSCR7H0oA0aKxkstcsd6WuoRX0O0bBfJiRT6bkABH1Gfc0tprx+2R2OsWjaddyLmIO4aOY9wjjgkdcHBwc4oA2KKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/Gv/IBtv+wtpv8A6XQV0Fc/41/5ANt/2FtN/wDS6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArwTxhqn/CffZb9fBnxE0uXZERcaWqxeeiP5ke8EkHax3Keqk5Fe915f45fxHpXxKs9S8NT+ELKa8sItPil16aVZrlzM58qJUOSASh6DJYcnGAAdL8MlgT4eafHaaVeaTFE88YtL5y06lZ5FLSEgfMxBc9stxkc11dYfg2fW7nwrbTeKJLKXU5HmaR7A5gZfNfyzGeu3Zsxnn15zW5QAV5tb+L9U13UNQso7y80WNr9Io5ZdNaGS1h+zySf8t49rszRDPBwHwOzH0mqV7o2malBPDqOnWl3FcFWmjngV1lK42lgRzjAxnpigA0W9l1HQdPvrmMRTXNtHNJGvRGZQSPwJrM8A/wDJOfDn/YLtv/RS10Fc/wCAf+Sc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAGTQpcQPDMu6ORSrL6g9aqNYTQWdtb6bdtAIHXPmjzd6DqpLHPTvnPSr1FAFe1vo7ua4iRJUe3k2OJIyufQgnhgfUVYqO5toby2kt7qJJoZF2vG65DD0IqlcaQpsIrbT7ibT/IYNE0DcDnOCp4YH0NAGjUF5ZWuoWxt7+2iuYW6xyoGH5Go5Li8ivWDWsZslTcZ1lJcccjZt/kaWw1K01OJ3spd4jfZIpUqyNjOCpAI4IP40AZsugzWGJvDlybZ0LH7JMzNbyZHQjqnODlffg5qzpWspqMk1tcQm0v7c4mtXcMQOzKR95T2P8jxWnVO+0nTtTAGo2NvdbQQpliDFfoTyPwoAuUVhNo17pm2Tw/eSMqkbrG9nZ4XX0DEM6H0xkcdO9SW3iKL7XHZ6vbSaVdyY8tLh0KTHOMI4OCfY4PI4oA2aKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBXP+Nf+QDbf9hbTf/S6CugoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAryv4keHLvXPF8U2j6q+jXdrbWksl3d6YLi2xHcPLHtl/5ZOroSwOAysgJr1Svnrx34n8LeJfH89xqNl4u1vw/aW6Wc8WlROtjJJHJIXd2DDeBuA4x0PJyKAPavB+kDQ/ClpZf2m2qvmSaW+bH+kSSyNI7jHABZ2wB0GK26yPCkehx+FNP/4ROOCPRmhD2i264Tax3Zx1ySSTnnJOea16ACvMLjUoToviFbbxHaxWh1BPs91Lrk00dw23Jt1mV0eCUsnKRkhQwwpBIPp9ZZ8TaCLG5vTrenC1tJvs9xObuPZDLkDY7ZwrZIGDzyKANC35tYso6HYPldtzLx0J7n3rD8A/8k58Of8AYLtv/RS10Fc/4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKr3thb6hB5N2rMmc4WRkOfqpBqxRQBTEd9FqKCNoGsPL2lGDCVGHcHkMDx1wR6mk+3SxXFwLy1NvaxLvF00qlCO+RnI/LHvV2igCC0vba/txPY3EdxESQHjYMMjgjIovbK31GyltL2ISwTLtdDxkfUcg+45FJeWNvf25hukLJuDfK5Q5HfIINRyWlwklp9iuvKghOJIXXf5i4x948gj1z9aAKS6Pqdsmyz164KBcAXcKSkenzcE/jk0yLVtUsh5es6TLKwUYuNPHmo/HPynDKfbB+taNtevNJcpNaT2/kMRukAKyL2ZSCcjHbqKltLuC+tI7qzlWaCVdyOhyGFAFSx1/TNQlMNtdL5wUMYZFMbgHj7rAHqMVo1UvtLsdTj2X9rFOAMAsvzL9D1HTtVD+wrq140rWbq3XJIiuALhBk5x83zf+PUAbVFYc1z4g06Hz7iGz1GJMGRLSN45dvcqpLBiOuMjPSph4n0oOiyzyQbyArT28ka5JwBuZQByRQBrUUiOsiB0YMrDIYHIIpaACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooA5/xr/yAbb/ALC2m/8ApdBXQVz/AI1/5ANt/wBhbTf/AEugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAK8d07xn4t8Cabb+EpPhxquqzadGtta32n5a2ukUYSRnCkITjLZ5ySTXsVFAGD4K0q80bwnbWuppFHePJNczxQnKRPNM8pjX2UybR7Ct6iigArgpNO1nz7nVBo95comoLNFply1osrL9nkhwpRtnlDejAO275X7kA97XM3Pjm0s7a7e90+9tZ4Jooora5eCJ7oSkiNoy8gQBtrYDsrfKQVBwCAbOi2Umm6Dp9jPJ5strbRwu+c7iqgE5PriszwD/yTnw5/2C7b/wBFLW+jFo1ZlKEgEq2Mr7HHFYHgH/knPhz/ALBdt/6KWgDoKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAqldaXFcJEsUs9oYpPMU2spjBJOTlR8rA98g9TV2igCmJruO/uhPErWaRK8Lxgly3O5SO/QEY9cUW+qQT28k7rNbRxfea6iaID/vrFXKRlDKQwBB6gigBIpY54llhdZI3GVdDkEeoNEkaSxlJUV0bqrDINVptNt5bZIFD28UZyq28hix/3zii4tbl3tjaXrwLCw8xGjDrKvcEnkH0IP1BoAoP4cjtpFm0K4k0yVW3FEJeB/UNFkL+K7T71MsevpkNdadL6N9mkT9N5/nVgXdwLyZJ7JoraNCy3PmKQ2O20cjv27VJY39rqVsLixmWaIkruXsQcEH0PtQBlnXLvTR/xPtOkiiVyrXttiSEDsxGd6j1yuAe+Oa0bTVtOv2Asr62uGYbgIpVYkeuAat1UutK0++x9tsba4KnI82FWwfxFAFuisdPDVvbSFtMu73T1JyY7eXMfXPCOGUdegAFSSaZqIANtr1yHB5E8ELqR9FRT+tAGpRWKsviGyys1taamm7iSGQwSY56o2V9Bw34UreJre1dU1i2uNMLYw9woMZPHG9SVHXvigDZopEdZEDxsGVhkMpyDS0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP8AjX/kA23/AGFtN/8AS6Cugrn/ABr/AMgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFcp/wjviKWz1OG+1rSLk6i4V2fRnwICrK0RBuCDwRg9B82Q27jq65SbxVq8NxNYtoMH9ptOi2cBv/wB3LG6SOC8gj+RwsMmVAYZ2/MQ24AHURRiGFIkJKooUFjk4HqawvAP/ACTnw5/2C7b/ANFLWxp19Dqel2t/a7vJuoUmj3DB2soYZHrg1j+Af+Sc+HP+wXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKrXWnwXlu8MgeNXbcWhkMbbvXKkHNWaKAKNxY3LQ26WWozW7QkZLIsnmj0bPP4gg1JcrffarZ7R4TCHxPHIpyVI6qw6EHHGOfarVFAFSG/E120H2W5Tbn948WEOPQ06z1Gz1GNnsLqG4VThjE4bafQ46VZqNoIWjkRokKyAh1KjDA+vrQBJSOiyIUkUMrDBVhkEVnpp9xYWdpaaPLFFbwfKUuFaUlOwB3AjHvntVhrm4XUo4BZyNbuhJuVddqMOxUnPPqM/hQBQfwro5Yvb2gtJN24SWrGJlPqNuP8A69Nk0jUrdVbTNbuC6H/VXirKjjPQkAMO/IP51o2eo2l/5os7hJjC5jlVTyjehHUVZoAxjf65bMPtWkQ3Ee7DPZ3OWx67HVe/+1Uq69GFDT2N/AmMs0lucJ9cZrUooAzk1/SncL9uhUngbztB/E1filjmjEkLrIh6MhyD+NEkaSoUlRXU9QwyKoS6JbCQz2BOn3J6y2yqN/sykYb8Rn0IoA0aKyWu9V09kbUIoLq2JxJLao4eP38v5twz1wePQ1Yt9b0y6mEMN9AZicCIuFfPptPP6UAXqKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAOf8a/8AIBtv+wtpv/pdBXQVz/jX/kA23/YW03/0ugroKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArlx4Kc211HN4l1maWe4FzHcP9mElu+0o2zEIGGRtuGDYAG3aRmuori7q91+TSfEi6feSSzWWplUk3wxSxW/lRSskZaJkLDcQu9eQeWH3qAOvtraKztIba2Ty4YUWONAc7VAwB+QrE8A/8k58Of8AYLtv/RS1uW7+ZaxOGdgyA7nGGPHUjjBrD8A/8k58Of8AYLtv/RS0AdBRRRQAUUUUAFFFFABRRUdxCtzbSwSFwkqFGMcjIwBGOGUgqfcEEdqAJKK8U8M+IdR8Ladoup6yb2Zb/RZbhI/7XuNQN86iIhnSUZgI3dIlcHeQTwobYn8c6pHrFnrb6NeQBdLvTe2E9xPDEEingxMiSxqWO122kxqTu2kgDIAPU6K4LXviRcaLq2r2cWlWt8un2E96jw3sg3+SY98bkw7EfEmdoZyMLu2hgadqHjK9utKvLBtJWDUWmuLV4l1IxBESFZGdZlUEPtdcAY+bPzADdQB3dFeW2Gt3dmLW4uJLu+jn0fQmljfUJY8STXDxNKpGfmzsLDjeBgmtax+IeoXFtfPd6BFBJb2t5NCqahvEz285hZc+WNqlsYOCevy8DIB3lFYfhPWtS17SpLzVdJGlt5zJFHvlJkUfxlZYYnXJzgFegz3rcoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAoorG8YwmfwVrCpPcWzrZSuk1rO0MkbKpZSrqQRggfXocgkUAbNFeaX+q3+o6fpGjT31zFd6fqsNpqz207QyS4cKmWQhgJUPm8HOMZ4NXbT4lXN9PcxQeH5kLXC2+nzXBmhhuHMjJh5HhCqRtz8nm5zjOeKAO+orzTw94muLDQ9KF0qyObTUpo7nUNYlCr5V0qCORir7xh1AkO4jBwOacvxU1BrCG6Xw2hQ213cThr14zD9muBDINrwq3IZSuVU5JDBcbqAPSaKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigCve2i3tq0JmmgLdJIJCjqfUEfyOR7VDMupRNbLZtbzxqAs7XBKuenzAqMZxnjA5x0q9RQBTlubxL9Yo9PaSAkZn85QF9fl68U77eP7S+x/Z7nOM+d5R8vpn73SrVFAEEF7bXUkiW9xHK8TFZFVgSh6YI7VPTfLTzC+xd5G0tjkj0zVW30u1s7eaGzVoFmzuKOcg4xkZ6GgC5UNzaW95EY7qGOZCQdrrnkdKriLULWwRIZkvZlPLXHybl9MqOvTnFST3j28lujWdxJ5vDPCAyxHj73IOOewNAFX/hH7OMl7R7m0k7PDcPhf8AgJJXHsRimvaa3Cd9tqUNwFPEVxBt3D3den/fNaUc8MrMIpUcqSGCsDg5xUlAGWl9q0TBLrSPO9ZLS4QqfwcqaeusKlxHDfWlxY+cSI3mKFGP93crEA+gOM9q0aZLFHPE0c0ayRsMMjjIP4UAPByMjkUVlN4csVnE1n51jLnlraQoCPQrypHtihTrdnEFKW+oqjY37/Kkdc9SMbcge4Bx26UAatFZb6teRY83Q71s9PJeJ/zy4ph1y4Az/YOqf98w/wDxygDXorLi8SaXLCjm4MZZQSkkbBl9iMcGnf8ACQaX/wA/a/8AfLf4UAaVFVrXUbO+QNaXMUoJIwrc5HBGKs0AFFFFABRRRQAUUUUAFFFFAHP+Nf8AkA23/YW03/0ugroK5/xr/wAgG2/7C2m/+l0FdBQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFZUvhXw9OJRNoOmSCe5F3KHs4z5kwziVuOX5PzHnk1q15rd2dpJHraXmh3lzpQ8QtPdWi6ZKRdKbUKGVNmZB54DblB5G7OOaAPSq5/wD/yTnw5/2C7b/wBFLWnosV3BoOnxak5kvI7aNbh2OS0gUBjnvzmszwD/AMk58Of9gu2/9FLQB0FFQ3d5bWFpJdX1xFbW8Q3STTOERB6ljwKxf+E+8H/9DZof/gyh/wDiqAOgorn/APhPvB//AENmh/8Agyh/+Ko/4T7wf/0Nmh/+DKH/AOKoA6Ciuf8A+E+8H/8AQ2aH/wCDKH/4qj/hPvB//Q2aH/4Mof8A4qgDoKjuLeG6tpbe6iSaCZCkkUihldSMFSDwQRxim2d7a6hZx3en3MN1bSjMc0EgdHHqGHBp1wJmtpVtXSOcoRG8iF1VscEqCCRntkZ9RQBl2Hg/w1pXn/2X4d0my+0RGGb7NYxx+bGeqNtUZU+h4qA+AvCBhER8KaIY1TYE/s6HAXduxjb03c49ea5Twj8RL690ifWvE93bpp1rpsV5d+ToV3bmEyE7SjM7+cgCSbnVQB8pzjOOlufiD4btNJbUpru5Nqkjxu0en3DshRQzFlVCwUKQdxG0ggg4IoAsT+BvCVzNJNc+F9FmlkwHeTT4mZ8DAySvPHFSf8Id4Y+zPbf8I5pPkSTi4eL7DFtaUZxIRtwW5PzdeazNf8b29ro+rDSjNFqtnpk2oQR6hptxHHIsaBjgsEDY3KCFbI3c9MVbHjfRQzRPLctcI80TxJYzk+ZFEJXQfJydjBlx98fd3UASv4I8KSgCTwxozgRrEN2nxHCL91fu9BgYHaq138P/AAzPYT29lo2n6ZJPC0BubKxgWRUY5ZRuQqVOTlSCDk5HNQ6X8RNH1DS9Lu5otRtH1K1+0RRyaZc7SfLZyiv5e1m2o5ABywAKggjMunfETwvq09vFp+ovM9yY/KxaTAEOMoxJTAVuQGOAWBXO4EUAW/CvhSw8IaXJY6adySzGZ2+zwQ5YgL9yGNEHCgZC5OOSa264fxB8QINN8K3d7p19DNfCSf7OkmnT7VEUuxkkXIKcgpvYqpYggH7p373Ur228YaVYI1ubK9gnZ1MTeYrx7SCH3Yxhum38aANmivOoPiJe6tq91a6UbW28y4+yafFeWcxaXEux7rflUeMc4jTn7m503YHQW/jOytfC8OqeIJRb4vZNOlkhgkaMzxzvASAAxVWdDjceNygnJ5AOlornbXx54dvbW6uLe+kaK0t2uJi1pMu1FOHABQFnU8FBlgcAgEgVoaLr9h4ggmm037VtglMMgubOa2ZXABI2yqp7jtQBpUUUUAFFFFABRRRQAVXv9PstVsZLLVLSC9tZcCSC4iWSN8HIyrAg8gH8KsVBerO9jMlpJ5UzIQkgUMVPqAeCfTPGetAFG58LeH72KOK80LTLiOIq0aS2cbBCq7VIBHGFGB6DimyeE/DkrXrS6BpbtqGPthayjJucNuHmcfPyM8555rm11DxLc+A2eze9fUba7lS7Lm3ivY4UdjhR5bwPMV2cBQjAnDjhj0Woyalc+Ed/hyTz72aBDBNPIsJYEDLlvLdVbbkj92V3YyMZoAa3gvwsyoreGtHKorooNhFhVfO8D5eA2Tn1yc1F/wAIB4O2FP8AhE9D2ldpX+zYcEZBx93pkA/gKu+HLlrzw7ZzyS3csjJiRr1Y1mDgkMriMBMggj5RjjjPWtOgBscaQxLHEipGihVVRgKB0AHYU6iigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAI0t4Y5XljhjWR/vOqgFvqe9R2llHZRvHC8hRmLBXctsz2Geg9qsUUAVbayNsXP2u4lLDA81wwX6cUtrFdxK63V0lxz+7bydhH+9g4P4Af1qzRQBStk1OJZTeT2tydv7tYbdoefcl2/lR/aBgs1m1GB7dyxXZGDN3OD8o6Ec9Ku0UAVzfQCyF2fM8o/8ATJt3XH3cZ/SiC+t7mESxuyoW2DzEaMk+mGANWKiuLaC8gMN3DHNExBKSKGBxyODQBLRVe7sYL2JI51/1brJGynBRlOQQaSe1klu4Jo7uaFYj88S4KyjHQ5GfyNAFbUNEt72SKaI/ZLmKXzVuIY03k7SpySDkYY0z+yb7/oPXv/fuH/4ip7W8vZrpo7jTJLeIZxK0yMD6cA55py3d4dRMDadItvk/6T5qbTx/dzn26UAZ3m3WkarGL2+u7u0lhblrcNtkDLj/AFaZ6E9fSti2uYby2juLZxJFIu5GHcVDLdXSX6Qx2DyQNjdcCRAF/wCAk5rDistf0trbT7O5WWzHyif7Ip8sc/eHmgntyB3oA6eisj7Fr3/QZtf/AAAP/wAco+xa9/0GbX/wAP8A8coA16KyPsWvf9Bm1/8AAA//AByj7Fr3/QZtf/AA/wDxygDXorI+xa9/0GbX/wAAD/8AHKPsWvf9Bm1/8AD/APHKAK3jX/kA23/YW03/ANLoK6CuW8TxXkXhuAX91HcudY00ho4fLAH22DjG411NABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVV1HVLDR7F7zV762sLVCA091MsSKScDLMQBk8VarA8XWlzeabbpp9rqEt4k4e2msblYvs0gUhZJN0ih4xn5kw+QfumgDfrn/AP/JOfDn/AGC7b/0UtdBXP+Af+Sc+HP8AsF23/opaAOgoqG7mkt7SSaG2lu3RcrBCVDufQF2Vc/UiqumaldX6ym60W+0wx42i7eBjJnP3fKkfpjvjrQBoUVlabq97fXRiuvDupaagUt511JbMpP8Ad/dzO2fwxx1oXWL06r9kPhzU1h8wp9tMlt5WP7+PO34/4Dn2oA1aKytQ1e9s7zybbw7qeoR4B8+2ktgn0xJMrcfSpdU1K608xC00S+1TfncbR4F8vGOvmyp1z2z05xQBoVXv3SLTbl5rz7DGsTl7rKjyAAcvlwVGOvzAjjkYp9tK89rHLLbyWzuoZoZSpaM/3TtJXI9iR70txMttbSzyBykSF2EcbOxAGeFUEsfYAk9qAPN7DRvDN94Uk0e0+Jdzf6SLddLRI76xKw+ZhVXKRDLsFKgPu+8cDdgjcm+H3nCT/iqNbUyagNRchbQhpgqhcqYCpC7FIBBwyhuoBHE6bouowfDvStV1NLya6ij02yjsbfRbiKaCOK7jkk8xDueQgIfn2quAcD5qvweJ/FMuqazEy+JIdN8yExXEukb7i3TzZFlMai2CN/yywP3x2EtkkMFANe/+F+lrLf6pqHibWF83T5bS5ubiS2JW3ZAJAZHhLBfk3cthTuIxubOjY+CbKXVLXXLXxBqNzEzrdqitbtBcMbdYDJlYsnfGAflYDPKgVh/2r4vfxTpFqk9xcaZJbRrJNLps0Ausq4dnT7M3kvu2kBpYhx90g1Q8PXfivTPBsNoW1kWtpbafbTSrpQW4s3G5ZxBG0ZMyIBF82yTO5ypbGFAN2P4T2cdxpc48R6202kwrBZu4tWMKhGj+XMHGUbaQMBtqlgWANTW3wxt7RbdIvEeteXbizVEItcbbXPlKf3GcZOT3PrW94Um1K48NwSa00klyXlCyzQ+TJLEJGETvHgbHaPYzLgYJPyr90bNAHET/AAws57W6g/t/WY/thuPtDo1uGlWaTzGQ/ucAByzDAB+YgkjAHQXWgfatf03VX1O8R9PjdFgUReXNvADF8puzwPulRx9a16KAOUb4faeZHddQ1BGRmawKtH/xLt0qysIfk5DOiEiTeMKFAC5Bt3PhC2n8P2WkxX15ax2l1HeedD5XmTSpJ5u59yFfmk+c4A59BxXQUUAcHcfDme00y4Gla7qN3dNZ3FrHHeyQRxkTy+ZISyW5IOeRwRwAVIyDr+A9AvvDfh5rDUBbJiZnihtfK2RKQOAYoIFOW3H/AFeeeprpaKACiiigAooooAKKKKACq2ow28+m3Ed7NJBbmMmWWO4aBkUck+YpDL9QRVmqmqSW8WlzyXkcskCrl1ht2nc/SNVYsfYA/SgDBktfCU3hmxJ1ZRpLzAQXCazIqXUjEja0okzMWORhi2T61pXXh6O+urxrq8vFtriOJFhtbye3MewschkkG3O7nbtyAM7sDHI3aXFp8L7lZIdSvWm1ASwt/Z0pup0a5EheSFE3K2N2flUYA+VeFrpPEE95qdvLpehwQXFyPKe6gvnltUkt33ZCyCJwSSu0gAkAnO0kGgDY037H/ZdqdLeOSyMKm3eJ96PGR8pDc5BGDnvVmub+HUF9a/DPw3bara/Y7uDTLeKSAliybYwAGDKpDYAyuPlORk4yekoAKp6vqtpoekXOp6k8iWlqnmTPHC8pRR1O1AWIHU4HAyTwKuVh+Nba7vfAut2em2kl5d3VjNbwwRuilmdCg5dlUAbsnJ6A4yeKAJNN8VaXq0U72RvN1u0YlhmsJ4ZlDnCN5boH2nn5sbflbn5TjUnnS2h8yQSFdyriONnPJAHCgnHPJ7Dk8CvMF0fxJo2mSWunaHrV3LcXtpexXg1KI3EMKyI0lrO73AZ9qiVVALoVcA85Js/YfF0Wl6mBZazPMNXtri0P25IpGhE++VcfamXZsDDqm7eF8tVUYAO+0nVrPW9NS+06R5Ld2dAZInjYMjlGBVwGBDKRgjtSatq9nomnte6jI6QqQuIoXldiegVEBZj7AHgE9Aa8z0XR/Glvaa4kuk6jDPMbqbTW/tKOKKJJJ5JGhZI5mXzCDlZtpIMhGVCAm1ceHdZuLXTfN0zxBNbRa4LqC2k1hTcWduIgrCWX7R8+ZN7KN7kKcZH3QAek2d3Bf2MF5ZyrNb3EayxSL0dGGQR9Qah0/VrPVHvEspHZrK5a1uFeJ4ykgAYj5gMjDKQwyCCCCa83vdE8Zy6Xrfkxa1HfSWdxGTHq42XVyZlNvLbZlHkqqhyykRghgu16TSdD8T6Z4ouZ9M07W7aC6vpiJL7UopokjNmkaPIvnMzt5yA5wzBVwMAkEA9JvNVtLC8sba7kZJb+Uw24ETMHcIzkFgML8qseSM4psOsWM+o39ikrLPp6o1yJI2RUV1LKwZgFYYB5UkAgg4IxXmsGi+MBdaZLDpuqxrHcxSOmo6lHd/Z7gW9xHJOGaVj5RaaHCjn5HIReA0+m6Dr39leJftmj6pGbzT7ZQl/fR3T3Lp5hmjBEjHD7iADhcPj5R8oAO3Txfor6haWaXUhluwpiYW0vl/NnZuk27ULbTtDEbuNucirKa7Yvd3lvuuE+xIXnmltZUgAHXEzKEbHcKxxg56GuU1HQpvEvimzv9Jub630qWW1vL2QyQm3ujbyeZGqoQZVkDqgbmMYXB3HitPRdFi/tvV500KXSLK8Upc28zRFL6Qscz7I3YAkEgs2GfI3D5RQBq6b4k0vVrG3u7KeRormYwRiS3kicuASVKOoZeATyBxz05qpqnjfQ9Gu9QttRmu4n021F3dMNPuHSOE9H3qhUjg9Cfut/dOOavvDmvaNpqP4Lt57eZbh4ooZLhJ3WM5O+R52YsruqF8MXEaoFAYHMXizRPEN348utZ0jTbyUWFhbtZxvJbm01CeJ5X8uRWkDjHmja/G11LYbaoYA6l/G+hxXUkFxLeW7w2qXkpn064jSKFujuzRhVA5zkjbtbONrY39y7N24bcZznjFcTbalfw+KLrXNd8PX2lWL6TFC7zS28uJVkkPlhY5GZy3mKFAU7jx1IFW/Dmi3cHhK10u+hu4Lr+xYbWSZrjfCjbWGxU3/fXPLbRkFRuOMAA29G1/Tdfgkm0qdpkjYAl4XjyCMqyhwNyMDkOMq3YmqI8baE0t5GlzO72ZKuqWUzGQhyhEWE/fYcFT5e7B4NY+htf6PcPquuaZNZtPBp+jparNC53RvJmVSHwUJnOB9/CfczxWZpujavpmsa1PN4c1OW1uvOVorO+gQlnnZle0bzkaJWRi0mSh34KgksaAO1l8SabFp9leq1zcQ32DB9ls5p2IIzkqillAyMlgACQDg1Pf61p+mMVv7pISsLztuz8kaDLO2PuqPU9+OtcpP4dnOi+H7CXRp7jUbFFW21WN4V/szBHBbernKgKwRSHAw3BqbXLG4n1PXrREU3eo2cD2BkO1JvKLEwbu2GySPSUkZw2ADobbX9Pu9Gk1SF5zbxbg6tayrMrKcFDCVEm70XbuORgHIzUi8ZaTNaieNdSObj7OYv7JuhKr7Vb5ovL3quGX5yAvzDnmqXhuaeLXdRTUrC4tLjWZ21JYJXic2yRxwQBX2O3zHy94K5XkjcDxVPUNClu7fTBLoc8mrGdrpNUjkhH9mSPJvYFi4cjGEIQMHVQrcUAdTHq9nLrU+ko8n2yCJZnRoXVdjEgEORtbkEcE471FqniDTNGuLaDUbho5Lo4jVYnfABALttB2ICygu2FBYZPNYepXl3pHjLUNZn0i6k0230lU+0pLbhZHWRm2KGkBzhsAkAZB56Zi8a6PqmqNcw6ZZvcRavpU2lyTLIimzMh4lYMwJXDMTty2VX5TngA39W8SaXolxbwalcPG9wfl2QSSBBkLvcqpEaZYDe+FHrUFx4w0O0v7qzur1oZLWCSeRpIJFjKRgeYUkK7XK7huCkkdCBXMeLNJufGl9c2Gkf2lp52yaVqF6ktsbeS3YIzqyne5bDMF2hGBLZKjGbPiWPWtbvdRsx4TlntorOeG0mubi38i4Z4yCSBIXGeEUFQMMxYjgAA6LSvFGkazOILG4kE7K7CC4t5IJMIwV/kkVWypK5GMgOhPDKTLp3iDT9V1LULCya4NxpsgiuRLaSxKrEZADuoVuCD8pPBB6EVxWh6ffwXGi6bLBdxT22qy3+L2ZJbqO0MEibriSNmVmaRyi/MSyqCclGxqadc65p3ivXSPCuoS2+o6lE8V2bm1WJYhDDE0jDzS+P3bMAEJIxwCeADs6p6vqtpoekXOp6k8iWlqnmTPHC8pRR1O1AWIHU4HAyTwK85uofEOk6XruoatLqNgi2F1HdTy6sphuJnkAgltsyf6OAu8HIiA3r1xvWjosWua38MNbTQr6TVhdR3NtJbzyC5kmd49q+TOb+WONF3DIZ2OVfgEgUAemaN4j03XzOunPcCS32+bFdWkttIobO1tkqq204OGxg4PPBrUrys6P4i0jRLzT7Hw5rGotqEkc8V7/ayrc2qY/1M0n2pJJDG27aqybWVgNwOSaul6b46hvNOub6w8RPLDHpscy/2tCYXeMst1IU+0chk2jHcncRu+agD0201/Tr7QX1m3mf7DGJS8kkLoy+WzK+UYBgQUYYxniqGk+N9E1vVG06xe+F0hZWS50y5twrBQxUtJGo3bWU7c5wQcVzXw/03xFYa5enxDpOowQST3M1lJ9tjENukk8jmKSFJmVn+YMJNpPzlflCjNyOy8RSab42Sy0+40y7vbwzafNNJEfOXyIo8r5cuVOYmxuKH5lOQc7QDtpZY4IXmnkWOKNSzu5wqgckknoKfXiMnhTxxqOjanpt9DrlzDcafcRxx3N2sAR8O0ahlv5mf5iExIDkN8z4VVrp/G1yukeDYZiNc0pzqenIiy6wBNOCYleNXacrnZvVgzAFlZyT/rCAej1V1LU7TSLB7y/kMcKFV+VGdmZiFVVVQWZiSAFAJJIAFctD4c1vUfAsWnzX9xp139qllQ3VzPLLFAZHMcTyQTxuzBCgJ8xhkcl/vU1PDWr6P4biTz21y7tdSjvRGkswaRBtDIpubiU7gNzAF1XOPu8sQDqF1nT20P8Atj7SqWAhM7TSAoEQDJLA4KkYOQQCCCCM1nf8JroXlWrtdTJ9qdkWN7SZZIyrBWMqFN0SgsoLOFA3LzyM4Ys71PCs3h02zHVb5LvVVjeVNiM90ZhA5DEjmUJuAK/Keemcm+8NeIL6bxDdLpU8X/CVwzWjxvPDv0wNFFArviQqw2xs58tmOdowecAHb3Pi3RLO+vLS6vfKksommuGaJ/LQKodl8zG0uFIYoDuwQcYq3pOsWet2RutPeUxq7Rus0DwyIw6q0cgVlPfBA4IPQiuG8QeG9a1CS+sYdJS5t4rq61CKWaWPybzzbSSEQEbtwbdM3VduEX5ucDovAun32m6FNBqEF1ADdSPAL+ZJbpozggzOjMrNncAdxO0Jk5zQB0tFFFABRRRQAUUUUAFVNRDLAkwneFIJBLJsQsXUdVwOTmrdFAFaz1C3v4GmtvN2KcHzIXjOcZ6MATTLHVLXUWdbXzspjd5lvJH+W5Rn8KuUUAU4NVtbi+e0i87zUzndbyKvHX5iu0/gaadYtBqH2I+f527b/wAe0m3P+/t2/jmr1FAFO41W1tbxLabzvNfG3ZbyOvJx94KQPxNLfanbads+1ed+8zt8qB5OnrtBx+NW6KAOe8ZsG8P2rDodW0wjIx/y/QV0Nc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKy9d16HQbWOaW1ubsyOVEVqqs+ApdmwxHCqpJ7ngAEkA6lY/iPRJ9atI0sr5bGdC6+c0Pm/u3Qo6gbhg4OQc8FRkEZBANaORJokkiYMjqGVh0IPQ1g+Af8AknPhz/sF23/opa3YYkt7eOGMYSNQqj0AGBWF4B/5Jz4c/wCwXbf+iloA6CiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKjS3hjuJJ44Y1mlAEkiqAzgdMnvjJx9akooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDn/Gv/ACAbb/sLab/6XQV0Fc/41/5ANt/2FtN/9LoK6CgAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACuf8A/8k58Of8AYLtv/RS10FcXb/Dvw6vi7UJpfCmj/wBnvY2qQA2MJXzRJcGTC44O1osnHPHXHAB2lFcXcfDvw63i7T5ovCmj/wBnpY3STgWMIXzTJbmPK45O1ZcHHHPTPJcfDvw63i7T5ovCmj/2eljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8gHaUVxerfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2Qat8O/Dsup6G9j4U0cQRXzPebLGFQYvs0yjcMfMPMaPjnnB7ZAB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeIfh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFAHaUVxfif4d+HbjwjrEOj+FNHGoSWM6WpisYUYSmMhMNgbTuxg5GKPE/w78O3HhHWIdH8KaONQksZ0tTFYwowlMZCYbA2ndjByMUAdpRXP8A/CA+Dv8AoU9D/wDBbD/8TWX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmgDtKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHhj4d+Hbfwjo8OseFNHOoR2MCXRlsYXYyiMB8tg7juzk5OaAO0ori/D3w78OwaZMmqeFNHM5vrx18yxhc+U1zI0XODx5ZTA7DA4xijSfh34di1PXHvvCmjmCW+V7PfYwsBF9mhU7Rj5R5iyccc5PfJAO0ori9J+Hfh2LU9ce+8KaOYJb5Xs99jCwEX2aFTtGPlHmLJxxzk98k0n4d+HYtT1x77wpo5glvlez32MLARfZoVO0Y+UeYsnHHOT3yQDtKK4u3+Hfh1fF2oTS+FNH/s97G1SAGxhK+aJLgyYXHB2tFk454644Lf4d+HV8XahNL4U0f+z3sbVIAbGEr5okuDJhccHa0WTjnjrjgA7SiuLt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOC4+Hfh1vF2nzReFNH/s9LG6ScCxhC+aZLcx5XHJ2rLg4456Z5AO0ori9W+Hfh2XU9Dex8KaOIIr5nvNljCoMX2aZRuGPmHmNHxzzg9sg1b4d+HZdT0N7Hwpo4givme82WMKgxfZplG4Y+YeY0fHPOD2yADtKK4vVvh34dl1PQ3sfCmjiCK+Z7zZYwqDF9mmUbhj5h5jR8c84PbIPEPw78Oz6ZCml+FNHE4vrN28uxhQ+UtzG0vOBx5YfI7jI5zigDtKK4vxD8O/Ds+mQppfhTRxOL6zdvLsYUPlLcxtLzgceWHyO4yOc4o8T/Dvw7ceEdYh0fwpo41CSxnS1MVjCjCUxkJhsDad2MHIxQB2lFcX4n+Hfh248I6xDo/hTRxqEljOlqYrGFGEpjITDYG07sYORitT/hAfB3/Qp6H/AOC2H/4mgDoKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHhj4d+Hbfwjo8OseFNHOoR2MCXRlsYXYyiMB8tg7juzk5OaAO0ori/D3w78OwaZMmqeFNHM5vrx18yxhc+U1zI0XODx5ZTA7DA4xijw98O/DsGmTJqnhTRzOb68dfMsYXPlNcyNFzg8eWUwOwwOMYoA7SiuL0n4d+HYtT1x77wpo5glvlez32MLARfZoVO0Y+UeYsnHHOT3yS3+Hfh1fF2oTS+FNH/s97G1SAGxhK+aJLgyYXHB2tFk454644AO0ori7f4d+HV8XahNL4U0f+z3sbVIAbGEr5okuDJhccHa0WTjnjrjgt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOADtKK4u4+Hfh1vF2nzReFNH/s9LG6ScCxhC+aZLcx5XHJ2rLg4456Z5NW+Hfh2XU9Dex8KaOIIr5nvNljCoMX2aZRuGPmHmNHxzzg9sgA7SiuL1b4d+HZdT0N7Hwpo4givme82WMKgxfZplG4Y+YeY0fHPOD2yDVvh34dl1PQ3sfCmjiCK+Z7zZYwqDF9mmUbhj5h5jR8c84PbIAO0ori/EPw78Oz6ZCml+FNHE4vrN28uxhQ+UtzG0vOBx5YfI7jI5zijxD8O/Ds+mQppfhTRxOL6zdvLsYUPlLcxtLzgceWHyO4yOc4oA7SiuL8Q/Dvw7PpkKaX4U0cTi+s3by7GFD5S3MbS84HHlh8juMjnOKPE/w78O3HhHWIdH8KaONQksZ0tTFYwowlMZCYbA2ndjByMUAdpRXP8A/CA+Dv8AoU9D/wDBbD/8TWX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmgDtKK4vwx8O/Dtv4R0eHWPCmjnUI7GBLoy2MLsZRGA+Wwdx3ZycnNHh74d+HYNMmTVPCmjmc3146+ZYwufKa5kaLnB48spgdhgcYxQB2lFcX4e+Hfh2DTJk1Twpo5nN9eOvmWMLnymuZGi5wePLKYHYYHGMUaT8O/DsWp64994U0cwS3yvZ77GFgIvs0KnaMfKPMWTjjnJ75IB2lFcXpPw78Oxanrj33hTRzBLfK9nvsYWAi+zQqdox8o8xZOOOcnvklv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccAHaUVxdv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccFx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8gHaUVxdx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8mrfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2QAdpRXF+Ifh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFHiH4d+HZ9MhTS/CmjicX1m7eXYwofKW5jaXnA48sPkdxkc5xQB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeJ/h34duPCOsQ6P4U0cahJYzpamKxhRhKYyEw2BtO7GDkYoA7Siuf/AOEB8Hf9Cnof/gth/wDiay/DHw78O2/hHR4dY8KaOdQjsYEujLYwuxlEYD5bB3HdnJyc0AdpRXF+GPh34dt/COjw6x4U0c6hHYwJdGWxhdjKIwHy2DuO7OTk5o8MfDvw7b+EdHh1jwpo51COxgS6MtjC7GURgPlsHcd2cnJzQB2lFcX4e+Hfh2DTJk1Twpo5nN9eOvmWMLnymuZGi5wePLKYHYYHGMUeHvh34dg0yZNU8KaOZzfXjr5ljC58prmRoucHjyymB2GBxjFAHaUVxfh74d+HYNMmTVPCmjmc3146+ZYwufKa5kaLnB48spgdhgcYxRpPw78Oxanrj33hTRzBLfK9nvsYWAi+zQqdox8o8xZOOOcnvkgHaUVxdv8ADvw6vi7UJpfCmj/2e9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccFv8O/Dq+LtQml8KaP/AGe9japADYwlfNElwZMLjg7Wiycc8dccAHaUVxdx8O/DreLtPmi8KaP/AGeljdJOBYwhfNMluY8rjk7Vlwccc9M8lx8O/DreLtPmi8KaP/Z6WN0k4FjCF80yW5jyuOTtWXBxxz0zyAdpRXF3Hw78Ot4u0+aLwpo/9npY3STgWMIXzTJbmPK45O1ZcHHHPTPJq3w78Oy6nob2PhTRxBFfM95ssYVBi+zTKNwx8w8xo+OecHtkAHaUVxerfDvw7LqehvY+FNHEEV8z3myxhUGL7NMo3DHzDzGj455we2Qat8O/Dsup6G9j4U0cQRXzPebLGFQYvs0yjcMfMPMaPjnnB7ZAB2lFcX4h+Hfh2fTIU0vwpo4nF9Zu3l2MKHyluY2l5wOPLD5HcZHOcUeIfh34dn0yFNL8KaOJxfWbt5djCh8pbmNpecDjyw+R3GRznFAHaUVxfiH4d+HZ9MhTS/CmjicX1m7eXYwofKW5jaXnA48sPkdxkc5xR4n+Hfh248I6xDo/hTRxqEljOlqYrGFGEpjITDYG07sYORigDtKK5/8A4QHwd/0Keh/+C2H/AOJrL8MfDvw7b+EdHh1jwpo51COxgS6MtjC7GURgPlsHcd2cnJzQB2lFcX4Y+Hfh238I6PDrHhTRzqEdjAl0ZbGF2MojAfLYO47s5OTmjw98O/DsGmTJqnhTRzOb68dfMsYXPlNcyNFzg8eWUwOwwOMYoA7SiuL8PfDvw7Bpkyap4U0czm+vHXzLGFz5TXMjRc4PHllMDsMDjGKNJ+Hfh2LU9ce+8KaOYJb5Xs99jCwEX2aFTtGPlHmLJxxzk98kA7SiuLt/h34dXxdqE0vhTR/7PextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOC3+Hfh1fF2oTS+FNH/ALPextUgBsYSvmiS4MmFxwdrRZOOeOuOADU8a/8AIBtv+wtpv/pdBXQVx/8Awgeh23jjSr+w8NaVBbW1pcl5IrOJNk/mW5ibAGdwCy4YdOeRnnsKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKwtM8Ryahr89i9msVsfO+yXCzbmm8iQRTb02jZh2AXBbcMn5elAG7RRRQAUUUUAFFFYvivxGnhfQ2vjay3kzuIoLaFHZpHOT/ArMFChmYhWIVTgMcAgG1RUNncC7sbe5BjImiWQGJ9ynIzwSBke+B9KmoAKKKKACiiszX9Vl0bTo7uG2S4BuoIHVpTHtWSVY9wO05I3g44z6igDTorJttWvW8Sy6be6ckEDQtNaXCXHmNKqMqtvTaBGcspXDNkZztIIrWoAKKKKACiig52nbye2TQAUVx0vjm6isdBlOkw+dqkzRSRm8IWMrIEZI28v95IQWZVITKxuSRiuxoAKKKKACiiigAorFu9duNP177PfWMcWmNBJIt8LjcwZFDNuj28Jgn5txOVxtGQTP4e1g69oqag1q9oXlmjMEjAsnlytHzjjPy5xzjOMnrQBp0UUUAFFFFABRWL4r16Tw1oEuqJFaSJCwMou7wWyheejFWBcnCqpxksORTbbxFJP4nl01rILaBnihuxNkySoqM6lNvAw+AcnJVsgcEgG5RRRQAUUUUAFFBOFJAz7DvXDXXxIFl4fnvJ7K1lvIr17Qx2d49zAmxQ0kjypEWREBw5MZ2kenzUAdzRRRQAUUUUAFFFY2q+Ik03XNL0uO0kupr+R1bYwHlAQyyLnPUsYWUDgcMSRjBANmisvQtTvNRhuk1SxjsryzuDBNHDOZoydiuGVyqEgq69VGDkds1qUAFFFFABRRUF7eR2FlJczBiqAYVBlnYnCqo7sSQAO5IoAnorj9M8dTanqXh62TSljTWNOhvnL3XzxCSN2wi7MSBCgDtlceZHwdwFdhQAUUUUAFFFFABRXON4s8rUtYhmtAsWmqmwbpFnuGbhdqPGqlWb5VdXYE8HFa2jaj/a+g2GpeV5P2y2juPL3btm9Q2M4GcZ64oAu0UUUAFFFFABRXPeK/FcfhlbJBbNc3F7NsUHeI4YxjfLIyI5VF3KM7Tyy5wMssujeIpNU1S5tZbIQRDe1pKJt5nRJDGxZdo2HcAQMtlWByDkAA3KKKKACiiigAoqtqV/BpWl3N/eFhBbRNLJtGThRk4Hc+g71yNp8RxdLoyNprQ3GpXGyaOQzKtinmeWBKTDlJS3yhGCqWyA/wB0sAdvRRRQAUUUUAFFFYl1qmuQ61LaW+j2k1u0Dvaym/ZXkddgw6eUQiZf7wZmwMhSeKANuis/Q9Sl1XSY7q5tvsk++SKaESbwkkbsjANgbl3KcHAyMHA6VoUAFFFFABRRWVrl/qenxQyaXp9teqXCzefdtCVBYAbAI33MSeh2jjrQBq0Vz/h3xLNruq6vaSWKW8enzGJXW48xmId1Iddo2NhA4GWykiNnmugoAKKKKACiiorqc21nNOsUk5ijZxFGMs+BnaB6npQBLRXG2fj4zeH9Pv59PiM19fRWsaWd350JR5o4zMJCqkqpkAPyj5vl/wBquyoAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigArJsfD1vY63c6klzcytKGEUEjL5dtvYNL5eFB+dwGO4tyONo4rWooAKKKKACiiigArO1rR11m0ijF5c2E8EomgurQp5kTYKkjerLyrMpyp4Y98GtGigCK1tYbGzhtLWMRQQRrHGg6KqjAH5CpaKKACiiigArN17Rl17S/sT3tzZDzo5vNtfL35jcOv31YY3KO3atKigDJsdClsvEF7qj6zqF0LtQv2OcQ+TEAcrs2xhxjkYLEfMScnmtaiigAooooAKCMqQDj3HaiigDlf+EDtzpen2MusanItlIzGRvI3Tq0qylXxFgYdFIZArjHDCuqoooAKKKKACiiigDCu/CsWoa7Pf6jqF1e2c8H2d9JuY4JLTZjkbTHv5PzH5uSBngAC14f8P6d4Y0kado9ulvbCWSUIiKoBdyxGFAGBnA46ADtWnRQAUUUUAFFI24KdgBbHAJwCfrXB+F/iJqOvat4o0rUNEstK1Dw8Pnik1NnWUlSVfd5I2xkDO7BIB5XpkA6zW9I/tvTzZPfXNpBISJ1txGfPjIIaNt6NhSDyVw3oRUVv4dtrfxDLqyXFwWdSEtiy+TEzBAzKAM5IjXOSRwSACzE04PF9nYaTYzeNLnS/Dl9eKXSzuNRXOM9i4Qk4IyNvBOKu3vijQNNup7bUdc020ntohNPFPdxo0SEgB2BOQpLKMnjJHrQBq0VzGm+OdNuV1q41G70ux0/TLsWy3v8AasMiSAgcvg/ujuJXY3PFZmv/ABT0rTLjQW0abTdasNU1NNOuLu21JSLRmAIY7VYEY3EgsuMDrnIAO6orMbxNoK6GutNrenDSnOFvzdx+Qx3bcCTO37wI69Ris248f+H7fxjp/hv+0rVr2/gM6fv1AA+XYM55Z92VA5IBPpkA6RgWUgMVJGAw6j865qXwRb3FiYrnVdQluZJmluL39ystyGjETI4WMJtMaqvyqD8oIIPNZ/j74jweDL/SdLtbW31DVtVkZYLWa+W1UKFPLOQ2NzYVcjBJPIxW/p/iXTL24+wSX9jFq8UAlu9NW8jkmtuAWDAHOAWAzjHT1oA1wAqgKMAcADtRWXYeJ9B1WSGPS9b069edWaFbe7jkMgU4YqFJyB3x0qhaeOtDvvHN34Vtr6B9RtIVkkTzVyWJbMajqzKFy2OmRnvgA6OiucvPiB4Vs/Dd9ry69YXen2I/fS2lyk2Gxwg2k/Mew70sHjzww2jadqN54g0m0j1GLfB5t/EFcjhlViRu2t8px0PFAHRVh6r4P0bV9ZstYns4Y9UsnLw3yQRmYfu3QAsykkLv3AdNyqe2KoWnjSS4+K1/4Nk05I1ttOW/jvVuCxkUsq7THsG05J/iPAHrgbl3r2j2Gp2+nX2q2NtfXWPs9rNcoks2TgbUJy3PHAoAi0DRX0LT2tJNVvtUzK0glvvK3ruOSMxogIySeQTyecYFalYreM/C6rds3iTSAtiwS6JvosW7FtoD/N8p3cc454qyfEOirqV1p7avYC9s4jPc2xuU8yCMAHe65yq4ZTk8cj1oA0aK4nxh8T9I8PeDrrXNFutN117eFbkWkGooGlhMwhMilQ+VDnbnGMgjOa6GLxJpJuLOzudSsrbUby3FzFYyXKCZk2klghIJACtyB/CfSgDVqrqOl2GsWL2er2Ntf2rkFoLqFZUYg5GVYEHB5qhbeMfDN5HFJZ+ItJuEmuFtYmivomDzN92MENy57KOTWb4m8e6fo3hPW9X0Wax1qfRFzdWkN8oMZ3YKsVDFG4bgjkjHFAD9P8A6bpU2imxubqGDR4EiitlEQjlKLIokb5Nwf99JkoV3bjuBHFdRWFpnjDRr6HSo7jUbG01LUrSK5i06S7TziHXdgKcM3fkDnBrQs9a0vUL66srDUrO6urNttzBDOryQHkYdQcqeD19KALtFYGoeLLSy8RjSQEJt7Y3uo3MsyxQ2Nv8AMFZ2P8TFThfQMSRgZkTxr4WkjkePxLo7JHD9odlv4iEi3Bd5O7hdxAz0yQKANuiuR8aeNYNC0KwvdN1TSFe+dXga7uoVSeHGS6F5oww+ZPmDHAbIVuAda88XeHNNuJbfU/EGlWdxBGsk0U97GjRq2AGIJBAJZcE9cj1oAjuvCdhqkl2dfP8AbUNxxHb6hBC8dsuc7UAjHfBy248Dmr+jaTa6FolnpWnpstrOFYYxgAkKMZOABk9Tx1NNu9d0iwnsob/VbK2l1BtlnHNcIjXLZAxGCfnOWXpn7w9a5f4h/Euz8DaZJNbiw1O+gePz9NOoCGdI3YKHCBWJGWXqAMHr2IB29FUW1vSk1caU+p2a6iY/NFmbhRMU/vbM7scHnFZV3430g6Z9q0G+0/W5drSJa2d/G0k8aYMvlAEh2VTnbwM4BIzmgDo6Kq6XqdprWk2up6bMJ7S7iWaGQfxKwyD7fSrVAGTrnh23117dp7m4t/KDxyCApi4hfHmQvuU/I21c7cNxwwpdM8P2+l6ld3kVxczNcE7I5mUpbqXZ2VMAHBZifmJPQAgAAatFABRRRQAUUUUAVtRsIdU0u5sLrcIbmJonKNtYAjGQexHUHsaxY/BdqlxaTvqN9LLC/mXLP5Q+3MJBIhlxGB8rjI2bPTkcV0dFABRRRQAUUUUAFUL/AEv7Yt0Yr25sp7iBYBPblN8IBJym5WAJ3c5B6D0q/RQBR0bTW0fR7ewa9uL4W6bFnuRGJCo6A+WqrwMDp25yeavUUUAFFFFABUNzapdeUJS22OQSbQeGI6Z9gcH6gVNRQBjaR4bg0fVdQv47y6uJL08pPs2xLvd9qlVDEbpGPzliM4BFbNFFABRRRQAVFc26XdpNbyFgkyMjFGKsARjgjofepaKAOSPw20C4sYodVhGqXEV2l2l7d28BmVldHKjbGqqreWAwVRuBbPJJrraKKACiiigAooooAKKKKACiiigAorM17xDp3hqyhvNYnW2tpJ0gM8jqiRluhZmIAXjrVaDxn4dmjhdtasIRcBXtxNdRqZkZiiOo3ZKswIU9zQBuUVhSeOvCUUlxHL4p0VHtSROrahEDEQ23DDd8vPHPfipF8W6KdTaykv4Im8uGSKWSZFjuBKHZRGc/MdsbHjtzzQBs0VzI+I3g/wDtC5tG8SaUht7eK5eV72IRlJCdpDbsH+E/R0/vCrx8XeG1k2N4h0oPsZ9pvY87Vj8xj97oIzvJ7Lz05oA2KKzG8TaCtrLctrenC3hhjuJZTdx7Y4pP9W5OcBW7E8HtUcXiWym8KT+II0mNnDFNMVAXeyxFg2Occ7Tjn06UAa9FYE3jTRoPE9hoM1wsd9fW4uEWSRECgnCKdzAszENhVDH5GJwMZm0rxPY6sbfyUmhW5sVv4WmCgNETjPBOP4Tz2Ye4ABs0Vjw+L/DVwyC38Q6VKZJIokCXsbbnlBMSjDclwpKjq2DjOKE8YeGpby4tIvEWkvc2xInhW+jLxEMEO5d2V+Yhee5A60AbFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABXnmu+CNSm+MWmeI9H8uPT72xkstcyR88akNH8uQSWICE9lFeh0UAeQ/GHwp4o8UalPbaFoUV1ZzaM8AvIZIYpmuPNDCOR3YP5QVSQq/KWb5sgZDrLwZqeofFbRdU8QeF/O0qHwsmmXDXbW0qx3GWZgUDkkYYpkA/ePbmvXKKAPnTX/AA/q+h3+pajqGhanFPP4wi1TR0s0gvGm2LI3NukoZwFQ5UFSAwbPBFTabodxrXhvw1Y6DoGtXraN4n/tDWINUtobN48gSECGSXAVhICqgtwDkjIz7xqmjaXrloLXW9NtNRt1cOIbuBZUDAEBsMCM4J596fp2l2Gj2KWekWNtYWqElYLWFYkUk5OFUADJ5oA8K07wD44t9I0q4Gm31nPp3iS5v2tYLm0MzQTKAJI97PEXT5uH/vHB710fhrwLrHhr4g+G9QsdLuZNKt9Dk052u7yFprYm4Mi+btwCQhAAjDAEBc4G+vXKKAPPvHmj61qPxC8FX+l6PcXtnpN1LNdzxzQqEDrsAAeRWJGMnA6dMniuX8P/AA/8Uafrvh62ubaRYtC1a+1CbVvPjIvEm+6iDeX3Nuw28KBg/MeM+00UAeb/AAf8IXPh/QLhvEPh+PT9VGoXEsc0hhkkMchBGHRmxxgEZ7Vn6t4G8RX3jbx99jgS3svE2lwwW2oGdQkTpEyFWUHfksR0XG0sc5G0+sUUAeD3fw58Wa1ousS/2W2nSN4VttHh0+e4hJuLiIqxcFHZQAAVUsQfmOQBU/j3wl408SaXa2Vn4XjVG8PfZWkiuLdbgXAlBWKWUuCY9qZ2oSu9/m3AAj3GigDyzwh4d8RWnxbTW9S0S4tbE+GoNPad54GxOuxmG1JCccEZx1Hpg1l+N/h94n1TWfGUGmW7XMfig6YbXUPPRU077PJlw4Zg/bI8tW69q9nooA4CHwZqVn8XrjVbfY2hanYwyagSQGa8t3HlHHXkHOcfwnJ6A814b8B+IdJ8V30+qW+q3K22rXuoWM1vdWi21ws0ZHzBh5xkIIXaxCZAO4Ac+yUUAeC2nwz1uD9mufw4vhWOPxVIXhYrJb75Fa5WUt5u/G3aiAjOcovHANaFj4A8Rnxzc3epWurCwvJ9Ov4Xtbu0VYJYIwDHcbg0nyEEDyiykH3yPaqKAPO9C8EarpXjDxWsbrb6Jezf2hpjowDRXcsTRykAHIx17ffGMkHHA2Xw08VW/wAOb/Tp9K1SXV49Hk0mKI3tkLSRWnDqYgu1z0LEykMMkDdnj6CooA8j0rwr4js9f0K5sdGu9OfyrSHVTcXFvPaypFbbDIVDl450b5VMeQQoycE4T4U+A9d8NX1mPEMWpfadLju7ZLk3NqbOeKWbfuRUHnMzEK2JSMYJz/DXrtFAHmP2K50/4neP4njkmn8QaTbT6ZCGUef5MUkUiKWIXIZkJBIxvBOM1wei/DvxTp1v4aWbwZMz6bot/aTlJ7M/6RMZNjD99zwwy3v9a+hZrWC4eFriCOVoJPMiLoGMb4I3LnocMRkdifWpaAPny98CeOLn4e6NoP8AwjADwaFcWc8sc9ss4n3kxo0vmZ8kgA7VPJOHGM0/W/Avi7ULyGYeFLiZk8Droas1zaZS75ywzLwuGI3D1PGK+gKKAPB5vhz4purjSf7QstV+xz+F7bSL2LT7qzSW3miIyGMu4eWxG7dEd3HTsY/FPw98Wy6J4w0e20CTVpdW1qLVLTUBdQBQgK5Q+Y6uGUAqPlwQT06H3yigDx3T/A3iBfiNf32pW2rNZT61DrNnLb3VosKEIVZJ9wabKoWQKhKNnGVHzVf+Guhr4J8K6xq/jPRYdJuYL+6vRd3DQSOIX5GHRmxxkYz19c16nUVxawXaIt1BHMqSLIokQMFdTlWGehBAIPYigDkPg/o1/oHwj0DTtWVku44GkeNxhkDuzqpHYhWAI9RXaUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAYfifRdR1mGxGlaja2Mlpdrc7rmza4Dlc4GFkTHX1Nczqvw91zV5mmuNf0lZTZyWqBNDYLCJJEZig+0ZGfLHBJOWY5xhR6FRQB5//wAIL4p/0xk8WafBJeEea9ro8kLMgbKxbludyIoL4EbIcuzElmJLNN+G+r6ZZwRReIbJ3s4LGG0dtLfC/ZQyqXHn/PuDtnBXnH0PodFAHndt8OvEFjZmGw8WW8Bks4bWd102RWkEUkrDDJcKyArMQdpDZUEMv3ar6b8K9U09bEHXNJn+wtY+W0miMWZLSNkjDH7Ryed2eMMMgV6ZRQB53Z/DfWrSS2nPiSye4s4LeO3b+ynCboZJWUuvn/MCs7jAI5CMCMYO1beEby1+HFx4Xj1O386aGaFbsWRCIsjMT+6EnUBiOGAzg47V1VFAHIXPgie8vLWa41G3KNFaJqCLZkGdraTzY2iYyHyst94HfkAYKkbqt+HvCsuhzl5b9Lpbe1Flp6i3KfZ7dWJVW+Y72+6Cw2ghBwOSekooA8zh+FurW8AWDXdJjlFsIBKuiOCD9q+0Fv8Aj4/ibGR3wDUvgrRfE1lrWoz3dkNPFxGdst5F5gU+bu2IqXsihcM/3UhGdpweVr0eigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigDL1zxFp/h2GCTUzdBbiUQxC2sprks56DESMRn361JpuuWGrW0E9g80kczOgJt5EKMhIZXDKDGwIIw+DkYrD+IGm3mr6Zp9nZWOoXS/b45JpNPukt5YEXOWDtIhB542kmuXbSvFVrZWelW+j6rEbS0u7e4v7C9iEV5I+Ck+w3MbtI5BZmba4Z2w/O+gD0S/1yx0y8tra9adHuZUiiYW0jIXckKC4UqPunqRjjPUZ0K8b1LSfH91bpDaaZqkdy8VmVu5ruCaOCeOaUvN5T3J2ko0Z2qWGRjLBQTcbTPEOBNdWevaJbRpHKLi58RGWKzgXJuo5z9oJdmG/ZIAxXfGcx7OAD1io550t0VpBIQzqg8uNnOWIAyFBwMnk9AOSQBmvDrG28Y678P7W60ODXrr7dp9sEuZde+dbkRyeZcKEuUyjExrsLjBBYxEqQ/Rx2vjVr5rh9M1wrJqVrcBXvoo/KQOTMpVbtkdNny7QEHC4RiWcAHqVMSWORpFjkVmjba4U5KHAOD6HBB+hFeLWvh34go8K6qPEl0RvNwbLUUgR28lwSrNesxDyeURhYggU7VTcwpD4U8cx2t69lb63Z3F5dx3Nw66gszu5tY13ov22NRskWUMpbad0Q2uqDYAe20VyvgTTdSsbPUZdaTU47qa+l2Lf33ngw7yYyiiWRUGGxjIPGDkBa6qgAooooAKKKKAMHVvFtppGuW2mTWl3M83k+ZNCqFLcSyiGIvlgxDSHHyq2OpwOahTxdPJNcwr4Y1oyxIkkUY+zE3CsxClcTYThWP7zZ0x14ql4n8L6nrHi/SdUsxY7NPZGhuZJXjns23nztgVSJVljOwqzKBjI5rS1Oz12G31O50JbGXU7qREgN3M0aRQqoAGQjZIYyMBjGX5JxQBp6RqkGtaPbajarIkVxGHCTJtdPVWHYg5BHqKuVQ0K2uLPRLa3vILe3mjUq0VtK0qKMnA3sqljjGWIGTk4q/QAUUUUAUNa1eHQtHm1C5jklSLaBHEBvkZmCqo3EDJZgMkgDPJA5rIi8cWdw2mw29jdPe6hLNELIy26TQ+TIY5SytKAwVlOfLL5AyMjmtHxPp11q3hq8sbFbWSWdQpiuwfKmTcN8bkAkB03LuAJG7IGRXOab4V1a30LSNDubPTfsVnOkyzC+kkksVjlLxRRbogZAqBUDsyHBOQejAG/pXie11fUpbOG3uYcB2t5plUJdrG+yRo8MWwrEA7gudykZBBrZrlPD/hrUNP1yK41BrY2+m29xaWBgkYtLHNMkhMilQFZRFGvBbPzHjOK6ugAooooACQqkscAckntXLN44Mcz283hvWYrstGttbP9m33ZfzCNmJsLhYZGPmFMBfXArqa5XXvDNzqtjdgQW091cXqTQySXk1v9kVU2K6vFhyw5O0Mmd7LvAOaAFg8f6bdalZWltaXsouo4XkmCIFtTK0ixpIC+/cWidflVgCOSBzXU157D8Pr/Ttd0GTT5bea30qKGNNQuZ3F2mGc3AKhSsomDc7mXafmAJAr0KgAooooAKxtV8Qvpd/BANG1C7hkkiie7tzCIoWkcIobfIrHlgTtVsA1s1SvLOS71CwfKiC1kaZhnln2FVGOmPnZs9iq/gAZn/CYW/2XUHOnX3n2Wof2eLQCMyXEpVGXZh9uGWRTlmXAzu24Naul6jDq2mw3tsHVJAcpIAGjYEhkYDPzKwIPuDXKr4d18T6vd+Tpq3Da0mpWCfa5CsirCkJSQ+UChKITkB8Fu+Oeh8N6VJo2gw2k7q85klnmKElfMlkaRwpIHAZyBwOMUAalFFFABVXUtStNH0y41DUp1t7W3QvLIwJwB7DknsAOSeBzVqsTxfoTeI/DU2nosMj+bDOsVwSIpjFKsgjcgEhWKYJAOM5wcYoAanij99okd3o2pWZ1maSCLzxEDCyxPKBIBISNyRuRgHGMNtPFXNO1lNR1LUrIWtxby6dMsTmbZiTcoYMu1jwQe+D7Vy1n4S1bTo/DMVjbaZHb6fq1xqFzbpdOqWySxzRiGACL5gouGPOwfIAAA3y7ujafqdr4n128vorRLS9kia2aG4Z5CEQId6lFC9AeGbrQBu0UUUAFFFFAGDD4qhu77VrfT7C4vV0sMsstvPblXlUAmEAyhlfn+NVXjrjBNWXx7p8enaffLZ30ttd2cd/NIixgWVu+MSS5ccDJyE3H5WOMDNSf2ZqkusX+qyadpsF0tpJaWgivHP2pS+5DM3lDZg5wAHx5j8nPPPSfDy71Tw94d0rVora2awsI7K9u7LUZw8sabQYQiqiyI4QZ8zIXLAKc5oA9FooooAKKKKAKWs6ta6Dot3ql+XFvaxmRwi7mbHRVHck4AHckVQHimH+2LGxfTr+OK/AEF68a+Q0hjMvl53bs7ATnbtyCu7dxUfjDw3N4m0Zra11S50+ZEk8swiMq7NGyYffG/wAvzH7oB54NUbLSvE9vrGlwXKabd6Xp0EaJdS3TfaTJs2ySGNYVQnBKKAy4DMxzkKADd0XWU1u0mmjtbi1aC4ktpIrjZuDI20/cZhj05rRrC8K6fqenW+orrEVpE9xqE1zELW4aUbHbcNxZEwR0wM/Wt2gAooooACQqkscAckntXMyeObK30m+vr6xvLI2k8cAt7t4InmaQKY9paQINwYfK7Kw/iA4z0rbgp2AFscAnAJ+tcfaaJrFnb6ncQ6DoQn1SYNcaYL+QWrZDCSYv9ny0j7gGHlgEKCSTnIBtJr//ABOdP0y5028tZ760e5UymIrGUKho2KufnG9emV9GNa9crB4e1Ox1zwz9lFrPp2k6fJZzTS3DrMxZYwCqbGB/1Q6uPvH056qgAooooAKx9U8RR6Tqdpa3Gn3zwXEkcLX0aKYIXkbbGrEsG+ZsLlVYAsMkZrYrndctvEV5r1iljaaVLo8TLJM1zdyLL5gYbW8sRlWCcsFLLltpyu3kAgg+IOkPZ3N5eRXdhaxwLcwS3Ean7ZC7bEkiVGZjuYqApAfLr8vzCug067lvtPiuZ7G4sJJBk210U8yPn+LYzL78E9fXivPG+FzSW91ctbWnmmSH7No8t9PPZRxRyF2j3SAlQ+eiRhV2oArbSW7Twpoz6B4attOl8tWjaR/KhJMcAeRnESEgZRAwRTgZVRwOlAGxRRRQAVV1G8ewsnnis7m+kBAS3tgpdyT0BYqo+rED3q1Wfrh1caPP/wAI5HZvqJGIftsrRxKfUlVYnHpjn1FAGVD43sbptIis7S5mutUDsLTzII5rcI22QyI8ik7GyDs3/dOM1e0vxEmpardae+nX1jNBGsyfa41UTxMzKJE2sccqcq+1xkZUZrHj0PV7m00qwvtL0mG3tp4rqS4ivpJZYZI5S42gwr5hcDDOWQ/vH+U/xXdCtvEX9t3t54htNLiWUbIXs7uSZhGD8iENEgXGWJOWLFuwUCgDoqKKKACiiigDDj8TiTVrvTv7I1JLiG3kuLYSJGovlRgreUS/BDMg/ebPvqehzVb/AITiwk03w/dWlrcXEviCFZ7KzEsEcxjKK5bEkig7Qy5CljzwCMmm2sHik+IdQvr6w0YxLE8enlL6Utt4KowMICb2G53BbAVAFO3dWfYeGdZj8C+H/DV/Y6VItna28F3dLeOWhaDaEkhUwjc3yhhkrtJ/ixyAdvRRRQAUUUUAZ2raymkPYia1uJkvLpLUSQ7MRM/CltzA4zx8oJ9qrXXivS7LVL+xuZWRtPsvttzKwAjjT0LE43Y5x2BBPUUzxTp+p6jDpq6TFaSG31CG5m+03DRYRGydu1GyT6HH1rJt/CGq6R4qutasNVl1JZLaQR2d/JFEhleXzMF44CwQZ4PzEcDkUAdJomq/23pEOoCzmtI51DxrLLDIXQjKuGid0KkHIIbpV+srw5pj6VpPkzQ29vLLNJcPb2rloYmkcsVQlVJGSSTgZJJwM4GrQAUUUUAFcxc+OrOHQdY1q203UL3TNJR3a6gWILchCfNMW+RSwTDEkgA4O0seK6Zl3IVyRkYyDyK8wtPhrqWm+Ctf0jTLbSLa4vtIGkReVO6R3OA6fapiIsrJtk+6A33cb8EbQD1Cio7dpmtomuo0jnKAyJG5dVbHIDEAkZ74GfQVJQAUUUUAFZ2va5aeHdFm1LUHVYYtowZY497MQqqGkZVBJIHzMB71o1R1gXx09l0yxsr+ZjtMN7cNDGVIIOWEch6dtvOaALFpPJc2cU01rLaSOoLQTFC8Z9CUZlz9CR71NVHRNOGkaFZacpBFrAkQ29BgYwPQDoB6Yq9QAUUUUAFFFFAGLp/ie11HW5tOit7mMKZVhupFURXLRMEmCYYtlHO07lXOCV3AE1tVymj+GtRs/ESTXbW39n2L3klm0UjGWU3MokIdSoCbPmUYZt2QTtxg9XQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFcp4/vrzTtN06ez1XUNOV7+OGZtPtEuZXRsggI0UhJ442rmsbRvFGu2H2i518Xl3Fb6Z9p+zvHBayGNbiVVnfzDGI2MKo7qzALg4A6UAeiUVyNl8RtMv7a3vLex1FtPktxPcXqxI8VmDGZAsm1y2dq/eUMvK/NyKwIfirBqurWd7okWoXlmkN0l3ptsbWZt6LDIsm9JCvCSN0k/wBnG7igD02iuXtvHdle36wWWnX88E/mpZ3iiIRXk0alnhTLhlf5XH7xUXKN83TPToxaNWZShIBKtjK+xxxQAtFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAZusaBYa8LYaiLg/ZZhPD5F3LBhx0J8tlz9DkVS1jwToevX7XupwXUlwyRpujv54gojkEiFQjgKwcAhgAfet+igDm7LwD4e0942tLe7jEaeWYzqNw0cq5Y7ZEMm2UfOwAcNgcdABSt4D0GSyjtZk1CeKNiymbVbqRgGUKyb2kLGMgDMedhwMg10dFAGHD4O0O31C6vLa1lglugwcQ3UqIhZQrPGgYLG5AwXQK3Xnk1togjjVFyQoAG5iT+JPJpaKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKACiiigAooooAKKKKAKGra9o+gwxy67qtjpscrbY3vLlIQ564BYjJqS11bTr6G2msr+1uIrsFrd4ZldZgOpQg/Nj2rmviMLiTTNLhspNQt521KJlubCwa6a3AzlyoRwAMj7wxXLQ6rrekafa6ZZwazZagtvenUmGkzTwy3hO/z1mW3dfnbeyhAVG8Ax5ASgD0251fTbO9hs7vULWC6nZViglnVXkLZ2hVJySdrYx12n0q5Xi+seIfFt1bwxw2OrXV5tsri2judInFulys0vmEyJbqQm0RNhwDgjIU7sakWs+J7y4hjsL/AMTxlvJ8j+0NGjiWWFifPeZ/s4WKWIb9oJVW2R4Em85APVKjnuYLVFe5mjhVnWNWkcKCzEKqjPckgAdycV4qPF3jS58FxXun3XiK8ubqxtpYbiHRVjVbpo5GkTBtnJhwIiGCEFmx5gUnZuR+KvE0l80hXWTA2pWpjVNGnCiF3PmRur2qsqhOdwZ8EEl13KlAHqVFeJ2viP4hSPCuqXer2bNvM6WmiS3BiPkuzKGNkqACRYwm0y53PlpPlIjXVfHVpb6jc6fNrSz3t5HcSNdaXKFiLWkexVVLORmTeJFZQMr5KAujMTIAe4UVyvgS41a9s9RudbvNQmcX0sMUN7ZC2EcaudrIPKRnDKy/McjgYwQ2eqoAKKKKACiiigCndaxptjf2tje6jaW93eEi2t5Z1SScjrsUnLY9qfPqVjapcvc3tvClpH5ly0kqqIUwTufJ+UYBOT6GuF8a2t3J460qWzsr2YD7KZIktnkt74JcFwryqD9naFgswYkB87TkcVS0/TdRtbrxIfGmnTW8F4tpJNdaHPdzzTzAsQyGKFZMKQvQnaFVTlaAPSbK+tNSsorzTrqG7tZhujngkDo49Qw4NT1naAL0aBZjVJJJbryxvklQK7+hdQAAxGMgADOcVo0AFFFFAFe+v7PS7GS81K7gs7WIZknuJBGiDOOWOAOTVGHxX4euPsX2fXtMl/tBmWz2XkbfaSpwwjwfnIPBxnFaF0Y47dppYmlEIMgRELsSBnhR1PoPWvNdd0q+t9b0D/Qr15yIZb2OG1ea3vpDciV0eRRiDy5CZVYkK2SpyBigD0Sy1fTdTmuodN1C1u5bOUw3KQTLI0Djgq4B+VuDweeKuVyXhu9stS8VXtzaaVqFh5NqllH9o0yW1Roo3JUhnVQQS7bVXOApJxuwOtoAKKKKACsaLxj4ZngvJofEWkyRWOPtciX0RW3ycDed3y88c45rZIypB7+hxXF6zbyQ6lDrL2Vw9nY6lEjQW9s8jm3jhlRWWJAWbbNMW+UHhQRxQB039t6V/aUGn/2nZ/bbmLzoLb7QvmSx8/Oq5yy8HkccGr1ecaW0dv8A8I9ot9o2pJcRTJetNHpkrRxMSwijMoXYpVHAYlsBUKjk4Ho9ABRRRQAVWvdSsdNWFtRvLe0E8ywRGeVU8yRvuouTyxxwByas1554lstXHxNs9RsmvTIkNtDYqlmJrbY0/wDpYkcofJPlhTu3IW2qAWwVIB2L+I9Ei0+6v5NZ09LOzmMFzctdII4JAQpR2zhWyQMHnJFX4pY54UmgkWSKRQyOhyrA8ggjqK4S01pNIk8V6hNouq3TprQe0jXSrgtITbRRb0/dklcpIC6gjHruUN03hO3t7Twnp9tZxzRQQwiONZ7drdsA4z5bcoD1CnkAgGgDYooooAKZNNFbW8k9xIkUMSl5JJGCqigZJJPQAd6fWb4hFmdAul1Nb1rRgokFgkzTEFgPlEAMnXqV6DJ6ZoALbxHol79h+x6zp9x/aPmfYvKukb7V5f8ArPLwfn245xnHery3MDXUlss0ZuI0WR4g43qrFgrEdQCUYA99p9DXDSyXsbeBVvk1K9kTVppDcNYyM6wG3uYonnKpiNiJoQ27byWOBtbC+EbDxDa/EXXbrXdNtIVu9OtC93bXUkqyyLLc4Vd0SDhWAIySoWPlt5IAO8ooooAKKKKAK1zqVjZic3l7bwC3h8+YyyqvlR8/O2Twvynk8cH0qJNc0mT7Ds1Syb+0QTZYuEP2oAZPl8/PxzxniuDt7XWbDxlreo+JdMRLeewhJvtM869k3rO/k7Ihb8sgKnaA23aGO7cxqdFuLLR/B8Nxa38zjWHlMiafKWMRE4WaZVX90zCRGbcFwzNwuCAAeh0UUUAFFFFAFXUdUsNHsXvNXvrawtUIDT3UyxIpJwMsxAGTxTJtZ0y21G20+41G0ivbsE29tJOqyTAdSik5b8KzvGJtzoLxTy6lbySkpBc6bYPdzQuVI3BVjfGVLKWIAw3UEg1hxxX8Wqad/ZUV1ba3HYLHe2skVwNM2iAlUDkGMbZSoBjJfBbORnAB20VzBPJNHDNHI9u4jmVHBMbbQ21h2O1lOD2YHvUlcT8O9P1jTbzxPHrWnw2nnanHMkkVy8wuGNpAJHBaKPILLncB94uuBsy3bUAFFFFABWUPFPh86XcamNd0w2FtL5M939sj8qKTj5GfOFb5l4JzyPWtOUoIX8xdybTuULuyPTA6/SvL7qcapJNrui6fq+nalbXsLWkE/h+cpKUimhjVo28v7yyP+83qiDytzLgggHo8+q6dbC1Nzf2sIvXWO1Mkyr57EZCpk/MSOQBVuvJNF8PeINB8UaQZ5Lhr+K1tbZI7e032Ityc3KeaUPlFTkqAyFtsY+bgL63QAUUUUAFU59X0211O30651C1hvroE29rJMqyzADJKoTlsYPQVcrkPFV9aPrlhpTaTqE8zzw3TXdvpsrxhopA0SGZUKqS3UscKm/JGRkA6afUrG1S5e5vbeFLSPzLlpJVUQpgnc+T8owCcn0NOsr601KyivNOuobu1mG6OeCQOjj1DDg15tp+m6ja3XiQ+NNOmt4LxbSSa60Oe7nmnmBYhkMUKyYUhehO0KqnK13+gC9GgWY1SSSW68sb5JUCu/oXUAAMRjIAAznFAGjRRRQAVBe31pptlLeajdQ2lrCN0k88gREHqWPAqes3xBqUOkaPLfz2F1qHkENHb2lq1xKz/AMO1VBOc9+1AEn9uaTusB/allnUl3WI+0J/pQwGzHz84wQflzwRUq6jZNqbact5bm+SITNaiVfNWMnAcpnIXPGcYrzKOwlWJYLDTdQ/4mdvax2crafLGsE0d7LNMxDKDAi+YrJvCkiMAZIGdT4e2OradrmoRXbXrpOZp9R+12gjVbsygIYZNgMqNGDzucKFQDb90AHoVFFFABRRRQBWt9Rsru7ubW1vLee4tGC3EMcqs8JIyA4BypI5GaqL4o0B3tkTXNNZrqZoLdRdxkzSqQGRefmYEgEDkZri/E0N7qV94ytLCDUojNZWUbTRWkq+ZEsjmdYn24d/LcgBSSScDnOIftYh8M22j6nperXsdxNstrqPQpFkW0ikDxB0jiVYnyNqgqgXhyB3APTqKKKACiiigCG8vbXTrOW71C5htbaFd0k08gREHqWPAFVJPEWixR2Dy6xYImpFVsWa6QC6LYwI+fnzkY256iqPjSBpfD4kimmhntrmG4haGwe8y6OCoMSYZlPQ4K467hjNcvo+l6hpv9ixXUmoReI3na6nS1t5/sCwTXLySwufmhUhGbHzlgyrtJBwwB6PRRRQAUUUUAFZ51/Rw1+p1Wx3aYoa+H2lM2gIJBk5+QYBPzY4BrQrzjWLJNQvtXuLOXU4LSJIW3S6HM/2a4huUlUQxiNXuEkcM0hG7OAQ4BGAD0GzvbXUbOK70+5huraZd0c0EgdHHqGHBFTVzngaw1Sx8OM+vLFFf3l1NdywwpsWLzHLBdu9wDjBYBmG5m5bqejoAKKKKACo7m5gs7WW5u5o4LeFDJLLK4VI1AyWYngAAZJNSVR1qW3g0iaW8W4MSbWzbWrXEqsGG1ljVWLENg/dOMZIwKALFpeW2oWcV3YXEV1bTKHimhcOjqehDDgj6VNWF4Mt57bwtAl15hdpp5FkmhMMsqtM7LJIhA2uwYMwwPmJ+VfujdoAKKKKACiiigCr/AGpp/wDa39l/brb+0PJ8/wCyecvm+XnG/ZnO3PGcYzVquD+yXZ8d/Z0srlZRrX9pPdmBvKa2+xeT/rcbd27CbM7sDdjHNd5QAUUUUAFFFFABRRRQAUUVWutQtbK5soLmXZLfTGC3XaTvcRvIRwOPkjc5OBxjqRQBZooooAKjuLeG6tpbe6iSaCZCkkUihldSMFSDwQRxipKKAILKxtNNsorPTrWG0tYRtjggjCIg9Ao4FT0UUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAVzfij/kYvBn/Yak/wDTfeV0lZGs6VPqOreH7qBo1TTdQe6mDkgsptZ4cLgcndKp5xwD9CAa9FFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQAUUUUAFFFFABRRRQB//9k=)**

**Figur 9: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse basert på 5-års overlevelsesanalyse i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**



**Figur 10: 5-års overlevelsesanalyse etter undergruppe: Risikoforhold og 95 % konfidensintervall i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**

Ved den forhåndsspesifiserte rPFS-analysen ble det påvist en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med 81,4 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,19 (95 % KI: 0,15, 0,23), p < 0,0001]. Ett hundre og atten (14 %) enzalutamidbehandlede pasienter og 321 (40 %) av de placebobehandlede pasientene opplevde en hendelse. Median rPFS ble ikke nådd (95 % KI: 13,8, ikke nådd) i gruppen med pasienter som fikk behandling med enzalutamid, og var 3,9 måneder (95 % KI: 3,7, 5,4) i gruppen som fikk placebo (figur 11). Det ble observert konsekvent rPFS-nytte over alle forhåndsspesifiserte pasientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-ytelse ved baseline, PSA og LDH ved baseline, Gleason-skår ved diagnose og visceral sykdom ved screening). En forhåndsspesifisert oppfølgings-rPFS-analyse basert på utprøverens vurdering av radiografisk progresjon, viste en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med en 69,3 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,31 (95 % KI: 0,27, 0,35), p < 0,0001]. Median rPFS var 19,7 måneder i gruppen som fikk enzalutamid, og 5,4 måneder i gruppen som fikk placebo.



Da primæranalysen ble gjennomført, var det 1633 randomiserte pasienter.

**Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analyse)**

I tillegg til de ko-primære effektendepunktene ble det også observert statistisk signifikant forbedring i de følgende prospektive definerte endepunktene.

Mediantid til start av cytotoksisk kjemoterapi var 28,0 måneder for pasienter som fikk enzalutamid, og 10,8 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,35 (95 % KI: 0,30, 0,40), p < 0,0001].

Andelen av enzalutamidbehandlede pasienter med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv bløtvevsrespons, var 58,8 % (95 % KI: 53,8, 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % KI: 3,0, 7,7) av pasientene som fikk placebo. Den absolutte forskjellen i objektiv bløtvevsrespons mellom pasienter som fikk enzalutamid og pasienter som fikk placebo, var [53,9 % (95 % KI: 48,5, 59,1), p < 0,0001]. Komplette responser ble rapportert hos 19,7 % av de enzalutamidbehandlede pasientene sammenlignet med 1,0 % av de placebobehandlede pasientene, og delvis respons ble rapportert hos 39,1 % av de enzalutamidbehandlede pasientene, sammenlignet med 3,9 % av de placebobehandlede pasientene.

Enzalutamid gav en signifikant reduksjon i risikoen for første skjelettrelaterte hendelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,61, 0,84), p < 0,0001]. En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller benkirurgi ved prostatakreft, patologisk benfraktur, ryggmargkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter. Analysen omfattet 587 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 389 hendelser (66,3 %) var stråling av skjelett, 79 hendelser (13,5 %) var ryggmargkompresjon, 70 hendelser (11,9 %) var patologisk benfraktur, 45 hendelser (7,6 %) var endring i antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter, og 22 hendelser (3,7 %) var benkirurgi.

Pasienter som fikk enzalutamid, viste en signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % sammenlignet med 3,5 % (differanse = 74,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden til PSA-progresjon per PCWG2-kriteriene var 11,2 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,17, (95 % KI: 0,15, 0,20), p < 0,0001].

Behandling med enzalutamid reduserte risikoen for FACT-P-degradering med 37,5 % sammenlignet med placebo (p < 0,0001). Mediantid til degradering av FACT-P var 11,3 måneder i gruppen som fikk enzalutamid og 5,6 måneder i gruppen som fikk placebo.

*CRPC2-studien (AFFIRM) (pasienter med metastatisk CRPC som hadde fått kjemoterapi tidligere)*

Effekten og sikkerheten til enzalutamid hos pasienter med metastatisk CRPC, som hadde fått docetaksel og som brukte en LHRH-analog (GnRH) eller hadde gjennomgått orkiektomi, ble vurdert i en randomisert, placebo-kontrollert, klinisk multisenter fase III-studie. Til sammen 1199 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig (N = 800) eller placebo én gang daglig (N = 399). Pasientene ble tillatt, men ikke pålagt, å ta prednison (maksimal tillatt daglig dose var 10 mg prednison eller tilsvarende). Pasienter randomisert til en av armene skulle fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjon (definert som bekreftet radiografisk progresjon eller forekomst av en skjelettrelatert hendelse) og initiering av ny systemisk antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet eller seponering.

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsarmene. Medianalder var 69 år (intervall 41–92), og rasemessig fordeling var 93 % av europeisk avstamning, 4 % av afrikansk opprinnelse med svart/brun hudfarge, 1 % asiatiske og 2 % andre. ECOG-funksjonsskåre var 0–1 hos 91,5 % av pasientene og 2 hos 8,5 % av pasientene; 28 % hadde en gjennomsnittlig Brief Pain Inventory-skåre på ≥ 4 (gjennomsnitt av pasientens verste rapporterte smerte i løpet av de siste 24 timene beregnet i sju dager før randomisering). De fleste pasientene (91 %) hadde metastaser i skjelettet, og 23 % hadde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved inngangen til studien hadde 41 % av de randomiserte pasientene bare PSA-progresjon, mens 59 % av pasientene hadde radiografisk progresjon. Femtién prosent (51 %) av pasientene ble behandlet med bisfosfonater ved baseline.

AFFIRM-studien utelukket pasienter med medisinske tilstander som kan predisponere for krampeanfall (se pkt. 4.8,) og legemidler kjent for å senke terskelen for krampeanfall, i tillegg til klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom som ukontrollert hypertensjon, nylig myokardinfarkt eller ustabil angina, hjertesvikt av New York Heart Association-klasse III eller IV (med mindre ejeksjonsfraksjonen var ≥ 45 %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blokk (uten permanent pacemaker).

Protokollens forhåndsspesifiserte interimanalyser etter 520 dødsfall viste en statistisk signifikant superioritet i total overlevelse hos pasienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (Tabell 6 og Figur 12 og 13).

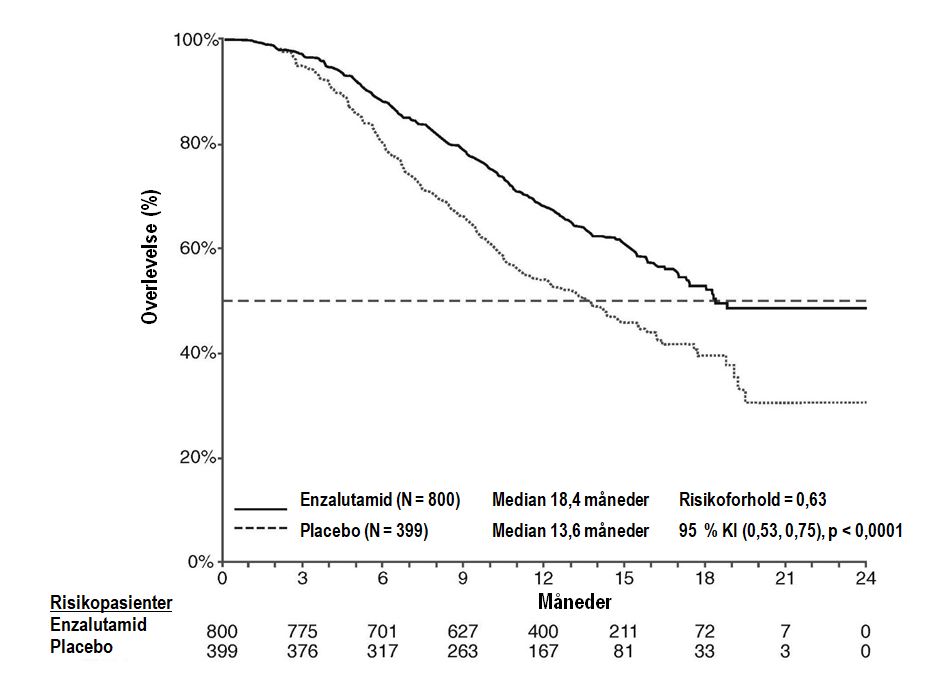
**Tabell 6: Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller** **placebo i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analyse)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid** **(N = 800)** | **Placebo (N = 399)** |
| Dødsfall (%) | 308 (38,5 %) | 212 (53,1 %) |
| Median overlevelse (måneder) (95 % KI) | 18,4 (17,3, NR) | 13,6 (11,3, 15,8) |
| P-verdi*1* | p < 0,0001 | |
| Risikoforhold (95 % KI)*2* | 0,63 (0,53, 0,75) | |

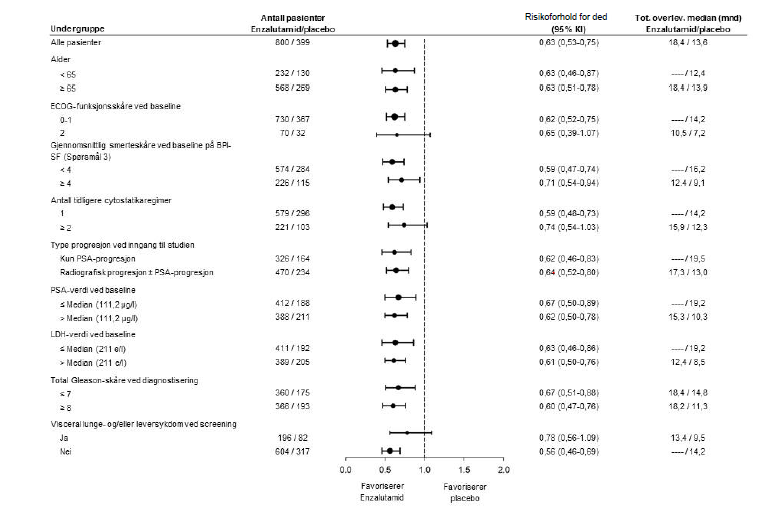
NR = Ikke nådd.

1. P-verdien er avledet fra en log-rank test stratifisert ved ECOG-funksjonsskår (0–1 vs. 2) og gjennomsnittlig smerteskår (< 4 vs. ≥ 4)

2. Risikoforhold er avledet fra en stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i fordel av enzalutamid.



**Figur 12: Kaplan-Meier-kurver av total overlevelse i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analyse)**



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Prostataspesifikt antigen

**Figur 13: Total overlevelse etter undergruppe i AFFIRM-studien ­– risikoforhold og 95 % konfidensintervall**

I tillegg til den observerte forbedringen i total overlevelse, favoriserte de sekundære nøkkelendepunktene (PSA-progresjon, radiografisk progresjonsfri overlevelse og tid til første skjelettrelaterte hendelse) enzalutamid og var statistisk signifikante etter justering for multippel testing.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse, slik den ble vurdert av undersøkeren ved bruk av RECIST v. 1.1 for bløtvev og tilsynekomst av 2 eller flere benlesjoner ved skjelettskanning, var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,40, (95 % KI: 0,35, 0,47), p < 0,0001]. Analysen omfattet 216 dødsfall uten dokumentert progresjon og 645 dokumenterte progresjonshendelser, hvorav 303 (47 %) skyldtes bløtvevsprogresjon, 268 (42 %) skyldtes progresjon av skjelettlesjoner og 74 (11 %) skyldtes lesjoner i både bløtvev og skjelett.

Bekreftet reduksjon av PSA på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for pasienter behandlet med enzalutamid, og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for pasienter som fikk placebo (p < 0,0001). Mediantid til PSA-progresjon var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,25 (95 % KI: 0,20, 0,30), p < 0,0001].

Mediantid til første skjelettrelaterte hendelse var 16,7 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,69 (95 % KI: 0,57, 0,84), p < 0,0001]. En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller skjelettkirurgi, patologisk skjelettfraktur, spinalkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter. Analysen omfattet 448 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 277 hendelser (62 %) var strålebehandling av skjelettet, 95 hendelser (21 %) var spinalkompresjon, 47 hendelser (10 %) var patologisk skjelettfraktur, 36 hendelser (8 %) var endring i anti-neoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter, og 7 hendelser (2 %) var skjelettkirurgi.

*9785-CL-0410-studien (enzalutamid post abirateron hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft)*

Studien var en enkeltarmstudie med 214 pasienter med progredierende metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som fikk enzalutamid (160 mg én gang daglig) etter minst 24 ukers behandling med abirateronacetat pluss prednison. Median rPFS (radiologisk progresjonsfri overlevelse, studiens primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % KI: 6,1, 8,3). Median OS ble ikke nådd. PSA-respons (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline) var 22,4 % (95 % KI: 17,0, 28,6).

For de 69 pasientene som tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % KI: 5,5, 10,8). PSA-responsen var 23,2 % (95 % KI: 13,9, 34,9).

For de 145 pasientene som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % KI: 5,7, 8,3). PSA-responsen var 22,1 % (95 % KI: 15,6, 29,7).

Til tross for at det hos noen pasienter var begrenset respons på behandling med enzalutamid etter abirateron, er årsaken til dette funnet foreløpig ikke kjent. Studiens design kunne verken identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis vil ha nytte av behandlingen, eller i hvilken rekkefølge det er optimalt å gi enzalutamid og abirateron.

Eldre

Av de 5 110 pasientene i de kontrollerte kliniske studiene som fikk enzalutamid, var 3 988 pasienter (78 %) minst 65 år, og 1 703 pasienter (33 %) var minst 75 år. Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom disse eldre pasientene og de yngre pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enzalutamid i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved prostatacarcinom(se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Enzalutamid løses dårlig i vann. Løseligheten til enzalutamid økes ved hjelp av kaprylkaproyl-makrogolglyserider som emulgator/surfaktant. I prekliniske studier økte absorpsjonen av enzalutamid ved oppløsning i kaprylkaproyl-makrogolglyserider.

Farmakokinetikken til enzalutamid er evaluert hos pasienter med prostatakreft og hos friske mannlige forsøkspersoner. Gjennomsnittlig terminal halveringstid (t1/2) for enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 5,8 dager (intervall 2,8 til 10,2 dager), og steady state oppnås etter om lag en måned. Ved daglig oral administrasjon akkumuleres enzalutamid om lag 8,3 ganger i forhold til én enkelt dose. De daglige fluktuasjonene i plasmakonsentrasjonene er lave (topp-til-bunn-forhold på 1,25). Clearance av enzalutamid skjer hovedsakelig via levermetabolismen, og danner en aktiv metabolitt som er like aktiv som enzalutamid og som sirkulerer ved om lag samme plasmakonsentrasjon som enzalutamid.

Absorpsjon

Oral absorpsjon av filmdrasjerte enzalutamidtabletter er evaluert hos friske mannlige frivillige etter én enkel dose med 160 mg Xtandi – filmdrasjerte tabletter. Farmakokinetisk modellering og simulering er brukt til å forutsi den farmakokinetiske profilen ved steady‑state. Basert på disse prediksjonene samt andre støttende data, er mediantid for å nå maksimale plasmakonsentrasjoner (Cmax) av enzalutamid 2 timer (intervall 0,5 til 6 timer), og de farmakokinetiske profilene ved steady‑state for enzalutamid og dets aktive metabolitt er tilsvarende for formuleringene filmdrasjerte tabletter og Xtandi myke kapsler. Etter oral administrering av formuleringen med myke kapsler (Xtandi 160 mg daglig) hos pasienter med metastatisk CRPC, var de gjennomsnittlige Cmax-verdiene ved steady‑state i plasma for enzalutamid og dets aktive metabolitt henholdsvis 16,6 mikrog/ml (23 % variasjonskoeffisient [CV] og 12,7 mikrog/ml (30 % CV).

Basert på en massebalansestudie av mennesker, er oral absorpsjon av enzalutamid estimert til å være minst 84,2 %. Enzalutamid er ikke et substrat av efflukstransportørene P-gp eller BCRP.

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på absorpsjonsomfanget. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) av enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 110 l (29 % CV). Distribusjonsvolumet til enzalutamid er større enn volumet av kroppens totale vanninnhold, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon. Studier på gnagere indikerer at enzalutamid og dets aktive metabolitt kan krysse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid er 97 % til 98 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Den aktive metabolitten er 95 % bundet til plasmaproteiner. Det var ingen proteinbindingsfortrengning mellom enzalutamid og andre sterkt bundne legemidler (warfarin, ibuprofen og salisylsyre) *in vitro*.

Biotransformasjon

Enzalutamid gjennomgår en omfattende metabolisering. Det finnes to hovedmetabolitter i humant plasma: N‑desmetylenzalutamid (aktiv) og et karboksylsyrederivat (inaktiv). Enzalutamid metaboliseres via CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen av den aktive metabolitten. *In vitro* metaboliseres N-desmetylenzalutamid til karboksylsyremetabolitten ved karboksylesterase 1, som også spiller en liten rolle i metaboliseringen av enzalutamid til karboksylsyremetabolitten. N-desmetylenzalutamid ble ikke metabolisert av CYP-er *in vitro*.

Under klinisk bruk er enzalutamid en sterk induktor av CYP3A4, en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19, og har ingen klinisk relevant effekt på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) av enzalutamid hos pasientene er i området 0,520 - 0,564 l/t.

Etter oral administrasjon av 14C-enzalutamid, blir 84,6 % av radioaktiviteten gjenfunnet 77 dager etter dosen: 71,0 % blir gjenfunnet i urin (hovedsakelig som den inaktive metabolitten, med spormengder av enzalutamid og den aktive metabolitten), og 13,6 % blir gjenfunnet i fæces (0,39 % av dosen som uendret enzalutamid).

*In vitro*-data indikerer at enzalutamid ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1, og N-desmetylenzalutamid er ikke et substrat for P-gp eller BCRP.

*In vitro*-data indikerer at enzalutamid og dets hovedmetabolitter ikke hemmer de følgende transportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linearitet

Det er ikke observert noen større avvik fra doseproporsjonaliteten i dosespekteret 40 til 160 mg. Cmin-verdiene for enzalutamid og dets aktive metabolitt ved steady-state hos enkeltpasienter holdt seg konstant under mer enn ett års kronisk behandling, noe som viser en tidslineær farmakokinetikk når steady-state først er nådd.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke fullført noen formell studie av enzalutamid ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med serumkreatinin > 177 mikromol/l (2 mg/dl) ble utelukket fra kliniske studier. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er det ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med beregnede kreatininclearance-verdier (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimert ved hjelp av Cockcroft og Gault-formelen). Enzalutamid har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom, og det bør utvises forsiktighet ved behandling av disse pasientene. Det er usannsynlig at enzalutamid vil bli fjernet i signifikant grad ved intermitterende hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk periotonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon hadde ingen uttalt effekt på den totale eksponeringen for enzalutamid eller dens aktive metabolitt. Halveringstiden for enzalutamid var imidlertid fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner (10,4 dager sammenlignet med 4,7 dager), kanskje forbundet med økt vevsfordeling.

Farmakokinetikken til enzalutamid ble undersøkt hos personer med lett (N = 6), moderat (N = 8) eller alvorlig (N = 8) nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C) ved baseline, og hos 22 matchede kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Etter én enkelt oral 160 mg dose enzalutamid, økte AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med lett nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 5 % og 24 %, og AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 29 % og ble redusert med 11 %, og AUC og Cmax for enzalutamid hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 5 % og ble redusert med 41 % sammenlignet med friske kontrollpersoner. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC og Cmax hos personer med lett nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 14 % og 19 %, og AUC og Cmax hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 14 % og ble redusert med 17 %, og AUC og Cmax hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 34 % og ble redusert med 27 % sammenlignet med friske kontrollpersoner.

Rase

De fleste pasientene i de kontrollerte kliniske studiene (> 75 %) var av europeisk avstamning. Basert på farmakokinetiske data fra studier på japanske og kinesiske pasienter med prostatakreft, var det ingen kliniske relevante forskjeller i eksponering mellom populasjonene. Det foreligger utilstrekkelig med data til å kunne evaluere potensielle forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene for enzalutamid hos andre raser.

Eldre

Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av alder på farmakokinetikken til enzalutamid i de farmakokinetiske populasjonsanalysene av eldre.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Enzalutamidbehandling av drektige mus resulterte i en økt forekomst av embryo-/fosterdødelighet og eksterne endringer og skjelettendringer. Det ble ikke gjennomført fertilitetsstudier med enzalutamid, men i studier på rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i reproduksjonssystemet, noe som er sammenfallende med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid. I studier på mus (4 uker), rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) var endringer i forplantningsorganene forbundet med enzalutamid lavere organvekt, med atrofi i prostata og epididymis. Leydig-cellehypertrofi og/eller hyperplasi ble observert hos mus (4 uker) og hunder (39 uker). Ytterligere endringer i reproduksjonsvevet omfattet hypertrofi/hyperplasi av hypofysen og atrofi i sædvesiklene hos rotter, og testikulær hypospermi og degenerering i de seminiferøse tubuli hos hunder. Det ble observert kjønnsforskjeller i melkekjertlene hos rotte (atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Endringene i forplantningsorganene hos begge artene var forenlige med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid og ble reversert eller delvis leget etter en 8-ukers restitusjonsperiode. Det var ingen andre viktige endringer i klinisk patologi eller histopatologi i noe annet organsystem, inkludert lever, hos noen av artene.

Studier av drektige rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fosteret. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket 14C-enzalutamid hos rotter på dag 14 av graviditeten, i en dose på 30 mg/kg (~1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet hos fosteret nådd 4 timer etter administrasjon og var lavere enn i plasma hos mor med et vev/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten hos fosteret ble redusert til 0,08 ganger maksimumskonsentrasjonen 72 timer etter administrasjon.

Studier av diende rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket 14C-enzalutamid til diende rotter, i en dose på 30 mg/kg (~ 1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet i melken nådd 4 timer etter administrasjon og var opptil 3,54 ganger høyere enn i plasma hos mor. Studieresultater har også vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til vevet hos nyfødte rotter via melken og deretter elimineres.

Enzalutamid var negativt for gentoksisitet i et standard testbatteri *in vitro* og *in* vivo. Enzalutamid viste ikke karsinogent potensial (fravær av neoplastiske funn) i en 6-måneders studie på transgenetiske rasH2-mus i doser opptil 20 mg/kg daglig (AUC24t ~317 µg·t /ml), som førte til eksponeringsnivåer i plasma på samme nivå som den kliniske eksponeringen (AUC24t~322 µg·t /ml) hos mCRPC-pasienter som fikk 160 mg daglig.

Daglig dosering av rotter med enzalutamid i to år førte til økt forekomst av neoplastiske funn. Disse funnene inkluderte benignt tymom, fibroadenom i brystkjertlene, benigne Leydig-celletumorer i testis og urotelialt papillom og karsinom i urinblæren hos hankjønn; benigne granulosacelletumorer i ovariene hos hunkjønn og adenoma i pars distalis i hypofysen hos begge kjønn. Det kan ikke utelukkes at tymom, hypofyseadenom, fibroadenom i brystkjertlene samt urotelialt papillom og karsinom i urinblæren kan være relevant for mennesker.

Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silika, kolloidal vannfri

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Talkum

Makrogol (8000)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

4 år.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

40 mg filmdrasjerte tabletter

Kartongfolder med PVC/PCTFE/aluminium-blister med 28 filmdrasjerte tabletter. Hver kartong inneholder 112 filmdrasjerte tabletter (4 foldere).

80 mg filmdrasjerte tabletter

Kartongfolder med PVC/PCTFE/aluminium-blister med 14 filmdrasjerte tabletter. Hver kartong inneholder 56 filmdrasjerte tabletter (4 foldere).

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Xtandi skal ikke håndteres av andre personer enn pasienten eller hans omsorgspersoner. Basert på virkningsmekanismen og embryoføtal toksisitet observert hos mus, kan Xtandi skade et foster under utvikling. Kvinner som er eller kan bli gravide, bør ikke håndtere delte eller skadde Xtandi-tabletter uten beskyttelse, f.eks. hansker. Se pkt. 5.3, Prekliniske sikkerhetsdata. De filmdrasjerte tablettene må ikke tygges, deles eller knuses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/002 (filmdrasjert tablett 40 mg)

EU/1/13/846/003 (filmdrasjert tablett 80 mg)

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

Dato for siste fornyelse: 8. februar 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MzA1YjozNWU5YzYxZDFiMjQ5NGIyNzkwMzJmZTRmNjRlNDM4ZDExM2U4OTBmZmI0Y2VhZmNhMWI0ODlmNDQwYjJkMjE4OnA6RjpO).

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nederland

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

1. **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

* på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
* når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG MED «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg myke kapsler

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/001 112 myke kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**FOLDER UTEN «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg myke kapsler

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder sorbitol (E420).

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG MED «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én filmdrasjert tablett inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) –TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG MED «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én filmdrasjert tablett inneholder 80 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**FOLDER UTEN «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én filmdrasjert tablett inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**FOLDER UTEN «BLUE BOX»**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter

enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én filmdrasjert tablett inneholder 80 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 80 mg

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Xtandi 40 mg myke kapsler**

enzalutamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
* Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xtandi er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker Xtandi

3. Hvordan du bruker Xtandi

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Xtandi

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Xtandi er og hva det brukes mot**

Xtandi inneholder virkestoffet enzalutamid. Xtandi brukes til å behandle voksne menn med prostatakreft:

* som ikke lenger har effekt av hormonbehandling eller kirurgisk behandling for å senke testosteron

eller

* som har spredd seg til andre deler av kroppen og har effekt av hormonbehandling eller kirurgisk behandling for å senke testosteron

eller

* som tidligere har fått prostata fjernet eller fått strålebehandling og har raskt stigende PSA, men kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og har effekt av hormonbehandling for å senke testosteron

**Hvordan Xtandi virker**

Xtandi er et legemiddel som virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner som kalles androgener (som testosteron). Ved å blokkere androgenene hindrer enzalutamid at prostatakreftcellene vokser og deler seg.

**2. Hva du må vite før du bruker Xtandi**

**Bruk ikke Xtandi**

* dersom du er allergisk overfor enzalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
* dersom du er gravid eller kan bli gravid (se "Graviditet, amming og fertilitet").

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Krampeanfall

Det ble rapportert om krampeanfall hos 6 per 1 000 personer som har tatt Xtandi, og færre enn 3 av

1 000 personer som har tatt placebo. (Se «Andre legemidler og Xtandi» nedenfor og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Dersom du tar en medisin som kan forårsake krampeanfall, eller som kan øke sjansene for å få krampeanfall (se «Andre legemidler og Xtandi» nedenfor).

Dersom du får et krampeanfall under behandlingen:

Kontakt lege så snart som mulig. Legen kan beslutte at du må slutte å ta Xtandi.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES, en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig. (Se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Risiko for ny kreft (sekundær primær malignitet)

Det har vært rapportert tilfeller av ny (sekundær) kreft, blant annet blære- og tykktarmskreft, hos pasienter behandlet med Xtandi.

Kontakt legen så snart som mulig hvis du merker tegn til blødninger i fordøyelsessystemet, blod i urinen eller hyppig og brå vannlatingstrang mens du bruker Xtandi.

Problemer med å svelge på grunn av legemiddelform

Det har vært rapporter om pasienter som har hatt problemer med å svelge dette legemidlet, inkludert rapporter om kvelning. Svelgevansker eller hendelser med kvelning ble oftere observert hos pasienter som fikk kapsler, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse. Svelg kapslene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

Hvis du har vanskeligheter med å svelge store kapsler eller tidligere har hatt svelgevansker (dysfagi), kan du ha problemer med å svelge Xtandi-kapsler, eller det kan være en risiko for kvelning. Et alternativ kan være å ta Xtandi-tabletter, spør legen din.

Snakk med lege før du bruker Xtandi

* dersom du noen gang har utviklet et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt Xtandi eller andre legemidler
* dersom du tar blodfortynnende medisiner (f.eks. warfarin, acenokumarol, klopidogrel)
* dersom du tar cellegift, som docetaksel
* dersom du har problemer med leveren
* dersom du har problemer med nyrene

Snakk med lege hvis du har noe av det følgende:

Hjerte- eller karsykdommer, iberegnet hjerterytmeproblemer (arytmi), eller får behandling med legemidler for disse tilstandene. Risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av Xtandi.

Dersom du er allergisk overfor enzalutamid, kan du få utslett eller hevelser i ansiktet, tungen, leppene eller svelget. Dersom du er allergisk overfor enzalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet, må du ikke ta Xtandi.

Alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, har blitt rapportert i forbindelse med behandling med Xtandi. Slutt å bruke Xtandi og oppsøk legehjelp øyeblikkelig dersom du opplever noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

**Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg eller du er usikker.**

**Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom.

**Andre legemidler og Xtandi**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må vite navnet på medisinene du tar. Ta med en liste til legen slik at du kan vise den når du får forskrevet en ny medisin. Du bør ikke begynne eller slutte å ta noen medisin før du har snakket med legen som forskrev Xtandi.

Snakk med lege dersom du tar noen av de følgende legemidlene. Når disse legemidlene tas samtidig med Xtandi, kan de øke risikoen for krampeanfall:

* visse legemidler som brukes til å behandle astma og andre luftveissykdommer (f.eks. aminofyllin, teofyllin).
* legemidler som brukes til å behandle visse psykiatriske lidelser som depresjon og schizofreni (f.eks. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litium, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
* visse smertestillende legemidler (f.eks. petidin).

Snakk med lege dersom du tar følgende medisiner. Disse medisinene kan påvirke effekten av Xtandi, eller Xtandi kan påvirke effekten av disse medisinene.

Dette omfatter medisiner som brukes for å:

* + senke kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
  + behandle smerter (f.eks. fentanyl, tramadol)
  + behandle kreft (f.eks. kabazitaksel)
  + behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
  + behandle visse psykiatriske lidelser som alvorlig angst eller schizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
  + behandle søvnforstyrrelser (f.eks. zolpidem)
  + behandle hjertesykdommer eller senke blodtrykket (f.eks. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
  + behandle alvorlige betennelsessykdommer (f.eks. deksametason, prednisolon)
  + behandle HIV-infeksjon (f.eks. indinavir, ritonavir)
  + behandle bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, doksycyklin)
  + behandle sykdommer i skjoldbruskkjertelen (f.eks. levotyroksin)
  + behandle urinsyregikt (f.eks. kolkisin)
  + behandle magelidelser (f.eks. omeprazol)
  + motvirke hjertesykdom eller slag (f.eks. dabigatraneteksilat)
  + motvirke organavstøtning (f.eks. takrolimus)

Xtandi kan påvirke noen legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol) eller øke risikoen for hjerterytmeproblemer når det brukes sammen med en del andre legemidler [f.eks. metadon (som brukes til smertelindring og som del av detoksifisering ved narkotikaavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika (brukt ved alvorlige psykiske lidelser)].

Snakk med lege dersom du tar noen av medisinene som er nevnt ovenfor. Det kan være nødvendig å justere dosen av Xtandi eller eventuelle andre medisiner som du tar.

**Graviditet, amming og fertilitet**

* **Xtandi er ikke for bruk hos kvinner.** Dette legemidlet kan medføre skader på fosteret eller potensiell spontanabort dersom det tas av en gravid kvinne. Det må ikke tas av kvinner som er gravide, kan bli gravide eller som ammer.
* Dette legemidlet kan muligens påvirke fertiliteten hos menn.
* Dersom du har seksuell omgang med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom eller en annen sikker prevensjonsmetode under behandling og i 3 måneder etter behandling med dette legemidlet. Dersom du har seksuell omgang med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte fosteret.
* Kvinnelige omsorgspersoner henvises til avsnitt 3 «Hvordan du bruker Xtandi» vedrørende håndtering og bruk.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Xtandi kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Krampeanfall har vært rapportert hos pasienter som tar Xtandi.

Snakk med legen dersom du har forhøyet risiko for krampeanfall.

**Xtandi inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder 57,8 mg sorbitol (en sukkertype) per myk kapsel.

**3. Hvordan du bruker Xtandi**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 160 mg (fire myke kapsler), tatt på samme tid én gang daglig.

**Inntak av Xtandi**

- Svelg de myke kapslene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

- Ikke tygg, løs opp eller åpne de myke kapslene før svelging.

- Xtandi kan tas uavhengig av måltid.

- Xtandi skal ikke håndteres av andre personer enn pasienten eller hans omsorgspersoner. Kvinner som er eller kan bli gravide, bør ikke håndtere skadde eller åpnede Xtandi-kapsler uten beskyttelse, f.eks. hansker.

Det kan hende at legen også forskriver andre legemidler mens du tar Xtandi.

**Dersom du tar for mye av Xtandi**

Dersom du tar flere myke kapsler enn forskrevet, må du slutte å ta Xtandi og kontakte lege. Du kan ha forhøyet risiko for krampeanfall eller andre bivirkninger.

**Dersom du har glemt å ta Xtandi**

* Dersom du glemmer å ta Xtandi til vanlig tid, tar du den vanlige dosen så snart du husker det.
* Dersom du glemmer å ta Xtandi en hel dag, tar du den vanlige dosen neste dag.
* Dersom du glemmer å ta Xtandi i mer enn en dag, skal du kontakte lege umiddelbart.
* **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Xtandi**

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet uten at legen har gitt beskjed om det.

**Hvis du har vanskeligheter med å svelge store kapsler eller tidligere har hatt svelgevansker (dysfagi)**

Enzalutamid-kapsler skal ikke gis til pasienter som har problemer med å svelge store kapsler eller pasienter med svelgevansker (dysfagi). Det anbefales at enzalutamid-tabletter brukes i stedet.

Hvis du har vanskeligheter med å svelge store kapsler eller tidligere har hatt svelgevansker (dysfagi), kan du ha problemer med å svelge Xtandi-kapsler, eller det kan være en risiko for kvelning. Et alternativ kan være å ta Xtandi-tabletter, spør legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Krampeanfall**

Krampeanfall ble rapportert hos 6 av 1 000 personer som tok Xtandi, og hos færre enn 3 av 1 000

personer som tok placebo.

Krampeanfall er mer sannsynlig dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av dette legemidlet, dersom du tar visse andre legemidler, eller dersom du har høyere risiko enn normalt for krampeanfall.

**Dersom du får krampeanfall**, må du kontakte lege så raskt som mulig. Legen kan beslutte at du må slutte å ta Xtandi.

**Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)**

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer), en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig.

Andre mulige bivirkninger:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere)

Tretthet, fall, benbrudd, hetetokter, høyt blodtrykk

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere)

Hodepine, nervøsitet, tørr hud, kløe, hukommelsesvansker, blokkering av arteriene i hjertet (iskemisk hjertesykdom), brystforstørrelse hos menn (gynekomasti), brystvortesmerter, ømhet i brystene, symptomer på rastløse ben (et ukontrollert behov for å bevege en del av kroppen, vanligvis bena), nedsatt konsentrasjon, glemsomhet, endret smakssans, vansker med å tenke klart

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere**)**

Hallusinasjoner, lavt antall hvite blodlegemer, økt leverenzymnivå i blodprøver (et tegn på leverproblemer)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggsmerter, endringer i EKG (QT-forlengelse), problemer med å svelge dette legemidlet inkludert kvelning, urolig mage inkludert kvalme, en hudreaksjon som forårsaker røde flekker eller felter på huden. De kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten og lysere røde ringer rundt (erythema multiforme) eller en annen alvorlig hudreaksjon med rødlige, flate, målskivelignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne som kan innledes av feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), hudutslett, oppkast, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg, redusert antall blodplater (som gir økt risiko for blødning eller blåmerker), diaré, nedsatt appetitt

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MGQyZDpmNzU2ZGYzODkyYTZkYzViODkyYThlMTYwNTYwNmVjNTlhYmMzODk1NThmNjM5NDk2MDcyZDNkZmI2ODU2MWFiOnA6RjpO). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Xtandi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongfolderen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke ta myke kapsler som lekker, er skadet eller viser tegn på ytre påvirkning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Xtandi**

1. Virkestoff er enzalutamid. Én myk kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.
2. Andre innholdsstoffer i den myke kapselen er kaprylkaproyl-makrogol-8-glyserider, butylhydroksyanisol (E320) og butylhydroksytoluen (E321).
3. Innholdsstoffene i det myke kapselskallet er gelatin, sorbitol-sorbitan-oppløsning (se avsnitt 2), glyserol, titandioksid (E171) og renset vann.
4. Innholdsstoffene i trykkfargen er svart jernoksid (E172) og polyvinylacetat-ftalat.

**Hvordan Xtandi ser ut og innholdet i pakningen**

* Xtandi myke kapsler er hvite til off-white, avlange, myke kapsler (omkring 20 mm x 9 mm) med påskriften “ENZ” på den ene siden.
* Én eske inneholder 112 myke kapsler i 4 blisterfoldere à 28 myke kapsler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**Tilvirker**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Astellas Pharma B.V. Branch Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710 | **Lietuva**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel.: + 370 37 408 681 |
| **България**  Астелас Фарма ЕООД  Teл.: + 359 2 862 53 72 | **Luxembourg/Luxemburg**  Astellas Pharma B.V. Branch Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710 |
| **Česká republika**  Astellas Pharma s.r.o. Tel: + 420 221 401 500 | **Magyarország**  Astellas Pharma Kft. Tel.: + 36 1 577 8200 |
| **Danmark**  Astellas Pharma a/s Tlf.: + 45 43 430355 | **Malta**  Astellas Pharmaceuticals AEBE Tel: + 30 210 8189900 |
| **Deutschland**  Astellas Pharma GmbH Tel: + 49 (0)89 454401 | **Nederland**  Astellas Pharma B.V. Tel: + 31 (0)71 5455745 |
| **Eesti**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 372 6 056 014 | **Norge**  Astellas Pharma  Tlf: + 47 66 76 46 00 |
| **Ελλάδα**  Astellas Pharmaceuticals AEBE Τηλ: + 30 210 8189900 | **Österreich**  Astellas Pharma Ges.m.b.H. Tel: + 43 (0)1 8772668 |
| **España**  Astellas Pharma S.A. Tel: + 34 91 4952700 | | **Polska**  Astellas Pharma Sp.z.o.o. Tel.: + 48 225451 111 |
| **France**  Astellas Pharma S.A.S. Tél: + 33 (0)1 55917500 | | **Portugal**  Astellas Farma, Lda. Tel: + 351 21 4401300 |
| **Hrvatska**  Astellas d.o.o. Tel: + 385 1 670 01 02 | | **România**  S.C. Astellas Pharma SRL  Tel: + 40 (0)21 361 04 95 |
| **Ireland**  Astellas Pharma Co. Ltd. Tel: + 353 (0)1 4671555 | | **Slovenija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 386 14011 400 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: + 354 535 7000 | | **Slovenská republika**  Astellas Pharma s.r.o.,  Tel: + 421 2 4444 2157 |
| **Italia**  Astellas Pharma S.p.A. Tel: + 39 (0)2 921381 | | **Suomi/Finland**  Astellas Pharma Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000 |
| **Κύπρος**  Ελλάδα  Astellas Pharmaceuticals AEBE  Τηλ: + 30 210 8189900 | | **Sverige**  Astellas Pharma AB Tel: + 46 (0)40-650 15 00 |
| **Latvija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 371 67 619365 | |  |
|  | |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MzA1YjozNWU5YzYxZDFiMjQ5NGIyNzkwMzJmZTRmNjRlNDM4ZDExM2U4OTBmZmI0Y2VhZmNhMWI0ODlmNDQwYjJkMjE4OnA6RjpO), og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.felleskatalogen.no___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6OWE1MTowNmQ1Y2RhYTQyYjY1N2Y0NjY3ZjgwYjlkNzBkYTEyMWMwMGIyYTE4MTU3M2JkNGQ1MTBhYTU4MWY4ZDkxZGU2OnA6RjpO).

**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter**

**Xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter**

enzalutamid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
* Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xtandi er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker Xtandi

3. Hvordan du bruker Xtandi

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Xtandi

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Xtandi er og hva det brukes mot**

Xtandi inneholder virkestoffet enzalutamid. Xtandi brukes til å behandle voksne menn med prostatakreft:

* som ikke lenger har effekt av hormonbehandling eller kirurgisk behandling for å senke testosteron

eller

* som har spredd seg til andre deler av kroppen og har effekt av hormonbehandling eller kirurgisk behandling for å senke testosteron

eller

* som tidligere har fått prostata fjernet eller fått strålebehandling og har raskt stigende PSA, men kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og har effekt av hormonbehandling for å senke testosteron

**Hvordan Xtandi virker**

Xtandi er et legemiddel som virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner som kalles androgener (som testosteron). Ved å blokkere androgenene hindrer enzalutamid at prostatakreftcellene vokser og deler seg.

**2. Hva du må vite før du bruker Xtandi**

**Bruk ikke Xtandi**

* dersom du er allergisk overfor enzalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
* dersom du er gravid eller kan bli gravid (se "Graviditet, amming og fertilitet").

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Krampeanfall

Det ble rapportert om krampeanfall hos 6 per 1 000 personer som har tatt Xtandi, og færre enn 3 av

1 000 personer som har tatt placebo. (Se «Andre legemidler og Xtandi» nedenfor og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Dersom du tar en medisin som kan forårsake krampeanfall, eller som kan øke sjansene for å få krampeanfall (se «Andre legemidler og Xtandi» nedenfor).

Dersom du får et krampeanfall under behandlingen:

Kontakt lege så snart som mulig. Legen kan beslutte at du må slutte å ta Xtandi.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES, en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig. (Se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Risiko for ny kreft (sekundær primær malignitet)

Det har vært rapportert tilfeller av ny (sekundær) kreft, blant annet blære- og tykktarmskreft, hos pasienter behandlet med Xtandi.

Kontakt legen så snart som mulig hvis du merker tegn til blødninger i fordøyelsessystemet, blod i urinen eller hyppig og brå vannlatingstrang mens du bruker Xtandi.

Problemer med å svelge på grunn av legemiddelform

Det har vært rapporter om pasienter som har hatt problemer med å svelge dette legemidlet, inkludert rapporter om kvelning. Svelgevansker eller hendelser med kvelning ble oftere observert hos pasienter som fikk kapsler, noe som kan være relatert til en større produktstørrelse. Svelg tablettene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

Snakk med lege før du bruker Xtandi

* dersom du noen gang har utviklet et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt Xtandi eller andre legemidler
* dersom du tar blodfortynnende medisiner (f.eks. warfarin, acenokumarol, klopidogrel)
* dersom du tar cellegift, som docetaksel
* dersom du har problemer med leveren
* dersom du har problemer med nyrene

Snakk med lege hvis du har noe av det følgende:

Hjerte- eller karsykdommer, iberegnet hjerterytmeproblemer (arytmi), eller får behandling med legemidler for disse tilstandene. Risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av Xtandi.

Dersom du er allergisk overfor enzalutamid, kan du få utslett eller hevelser i ansiktet, tungen, leppene eller svelget. Dersom du er allergisk overfor enzalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet, må du ikke ta Xtandi.

Alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, har blitt rapportert i forbindelse med behandling med Xtandi. Slutt å bruke Xtandi og oppsøk legehjelp øyeblikkelig dersom du opplever noen av symptomene relatert til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

**Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg eller du er usikker.**

**Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom.

**Andre legemidler og Xtandi**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må vite navnet på medisinene du tar. Ta med en liste til legen slik at du kan vise den når du får forskrevet en ny medisin. Du bør ikke begynne eller slutte å ta noen medisin før du har snakket med legen som forskrev Xtandi.

Snakk med lege dersom du tar noen av de følgende legemidlene. Når disse legemidlene tas samtidig med Xtandi, kan de øke risikoen for krampeanfall:

* visse legemidler som brukes til å behandle astma og andre luftveissykdommer (f.eks. aminofyllin, teofyllin)
* legemidler som brukes til å behandle visse psykiatriske lidelser som depresjon og schizofreni (f.eks. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litium, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
* visse smertestillende legemidler (f.eks. petidin)

Snakk med lege dersom du tar følgende medisiner. Disse medisinene kan påvirke effekten av Xtandi, eller Xtandi kan påvirke effekten av disse medisinene.

Dette omfatter medisiner som brukes for å:

* + senke kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
  + behandle smerter (f.eks. fentanyl, tramadol)
  + behandle kreft (f.eks. kabazitaksel)
  + behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
  + behandle visse psykiatriske lidelser som alvorlig angst eller schizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
  + behandle søvnforstyrrelser (f.eks. zolpidem)
  + behandle hjertesykdommer eller senke blodtrykket (f.eks. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
  + behandle alvorlige betennelsessykdommer (f.eks. deksametason, prednisolon)
  + behandle HIV-infeksjon (f.eks. indinavir, ritonavir)
  + behandle bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, doksycyklin)
  + behandle sykdommer i skjoldbruskkjertelen (f.eks. levotyroksin)
  + behandle urinsyregikt (f.eks. kolkisin)
  + behandle magelidelser (f.eks. omeprazol)
  + motvirke hjertesykdom eller slag (f.eks. dabigatraneteksilat)
  + motvirke organavstøtning (f.eks. takrolimus)

Xtandi kan påvirke noen legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol) eller øke risikoen for hjerterytmeproblemer når det brukes sammen med en del andre legemidler [f.eks. metadon (som brukes til smertelindring og som del av detoksifisering ved narkotikaavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika (brukt ved alvorlige psykiske lidelser)].

Snakk med lege dersom du tar noen av medisinene som er nevnt ovenfor. Det kan være nødvendig å justere dosen av Xtandi eller eventuelle andre medisiner som du tar.

**Graviditet, amming og fertilitet**

* **Xtandi er ikke for bruk hos kvinner.** Dette legemidlet kan medføre skader på fosteret eller potensiell spontanabort dersom det tas av en gravid kvinne. Det må ikke tas av kvinner som er gravide, kan bli gravide eller som ammer.
* Dette legemidlet kan muligens påvirke fertiliteten hos menn.
* Dersom du har seksuell omgang med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom eller en annen sikker prevensjonsmetode under behandling og i 3 måneder etter behandling med dette legemidlet. Dersom du har seksuell omgang med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte fosteret.
* Kvinnelige omsorgspersoner henvises til avsnitt 3 «Hvordan du bruker Xtandi» vedrørende håndtering og bruk.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Xtandi kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Krampeanfall har vært rapportert hos pasienter som tar Xtandi.

Snakk med legen dersom du har forhøyet risiko for krampeanfall.

**Xtandi inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (mindre enn 23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Xtandi**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 160 mg (fire 40 mg filmdrasjerte tabletter eller to 80 mg filmdrasjerte tabletter), tatt på samme tid én gang daglig.

**Inntak av Xtandi**

- Svelg tablettene hele med en tilstrekkelig mengde vann.

- Ikke del, knus eller tygg tablettene før svelging.

- Xtandi kan tas uavhengig av måltid.

- Xtandi skal ikke håndteres av andre personer enn pasienten eller hans omsorgspersoner. Kvinner som er eller kan bli gravide, bør ikke håndtere delte eller skadde Xtandi-tabletter uten beskyttelse, f.eks. hansker.

Det kan hende at legen også forskriver andre legemidler mens du tar Xtandi.

**Dersom du tar for mye av Xtandi**

Dersom du tar flere tabletter enn forskrevet, må du slutte å ta Xtandi og kontakte lege. Du kan ha forhøyet risiko for krampeanfall eller andre bivirkninger.

**Dersom du har glemt å ta Xtandi**

* Dersom du glemmer å ta Xtandi til vanlig tid, tar du den vanlige dosen så snart du husker det.
* Dersom du glemmer å ta Xtandi en hel dag, tar du den vanlige dosen neste dag.
* Dersom du glemmer å ta Xtandi i mer enn en dag, skal du kontakte lege umiddelbart.
* **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

**Dersom du avbryter behandling med Xtandi**

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet uten at legen har gitt beskjed om det.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Krampeanfall**

Krampeanfall ble rapportert hos 6 av 1 000 personer som tok Xtandi, og hos færre enn 3 av

1 000 personer som tok placebo.

Krampeanfall er mer sannsynlig dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av dette legemidlet, dersom du tar visse andre legemidler, eller dersom du har høyere risiko enn normalt for krampeanfall.

**Dersom du får krampeanfall**, må du kontakte lege så raskt som mulig. Legen kan beslutte at du må slutte å ta Xtandi.

**Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)**

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer), en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig.

Andre mulige bivirkninger:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere)

Tretthet, fall, benbrudd, hetetokter, høyt blodtrykk

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere)

Hodepine, nervøsitet, tørr hud, kløe, hukommelsesvansker, blokkering av arteriene i hjertet (iskemisk hjertesykdom), brystforstørrelse hos menn (gynekomasti), brystvortesmerter, ømhet i brystene, symptomer på rastløse ben (et ukontrollert behov for å bevege en del av kroppen, vanligvis bena), nedsatt konsentrasjon, glemsomhet, endret smakssans, vansker med å tenke klart

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere**)**

Hallusinasjoner, lavt antall hvite blodlegemer, økt leverenzymnivå i blodprøver (et tegn på leverproblemer)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggsmerter, endringer i EKG (QT-forlengelse), problemer med å svelge dette legemidlet inkludert kvelning, urolig mage inkludert kvalme, en hudreaksjon som forårsaker røde flekker eller felter på huden. De kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten og lysere røde ringer rundt (erythema multiforme) eller en annen alvorlig hudreaksjon med rødlige, flate, målskivelignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne som kan innledes av feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), hudutslett, oppkast, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg, redusert antall blodplater (som gir økt risiko for blødning eller blåmerker), diaré, nedsatt appetitt

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MGQyZDpmNzU2ZGYzODkyYTZkYzViODkyYThlMTYwNTYwNmVjNTlhYmMzODk1NThmNjM5NDk2MDcyZDNkZmI2ODU2MWFiOnA6RjpO). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Xtandi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongfolderen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Xtandi**

Virkestoffet er enzalutamid.

Én Xtandi 40 mg filmdrasjert tablett inneholder 40 mg enzalutamid.

Én Xtandi 80 mg filmdrasjert tablett inneholder 80 mg enzalutamid.

Andre innholdsstoffer i de filmdrasjerte tablettene er:

* Tablettkjerne: hypromelloseacetatsuccinat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat
* Filmdrasjering: hypromellose, talkum, makrogol 8000, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172).

**Hvordan Xtandi ser ut og innholdet i pakningen**

Xtandi 40 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde filmdrasjerte tabletter, preget med E 40. Én eske inneholder 112 tabletter i 4 blisterfoldere à 28 tabletter.

Xtandi 80 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale filmdrasjerte tabletter, preget med E 80. Én eske inneholder 56 tabletter i 4 blisterfoldere à 14 tabletter.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

**Tilvirker**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Astellas Pharma B.V. Branch Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710 | **Lietuva**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel.: + 370 37 408 681 |
| **България**  Астелас Фарма ЕООД  Teл.: + 359 2 862 53 72 | **Luxembourg/Luxemburg**  Astellas Pharma B.V. Branch Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710 |
| **Česká republika**  Astellas Pharma s.r.o. Tel: + 420 221 401 500 | **Magyarország**  Astellas Pharma Kft. Tel.: + 36 1 577 8200 |
| **Danmark**  Astellas Pharma a/s Tlf.: + 45 43 430355 | **Malta**  Astellas Pharmaceuticals AEBE Tel: + 30 210 8189900 |
| **Deutschland**  Astellas Pharma GmbH Tel: + 49 (0)89 454401 | **Nederland**  Astellas Pharma B.V. Tel: + 31 (0)71 5455745 |
| **Eesti**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 372 6 056 014 | **Norge**  Astellas Pharma  Tlf: + 47 66 76 46 00 |
| **Ελλάδα**  Astellas Pharmaceuticals AEBE Τηλ: + 30 210 8189900 | **Österreich**  Astellas Pharma Ges.m.b.H. Tel: + 43 (0)1 8772668 |
| **España**  Astellas Pharma S.A. Tel: + 34 91 4952700 | | **Polska**  Astellas Pharma Sp.z.o.o. Tel.: + 48 225451 111 |
| **France**  Astellas Pharma S.A.S. Tél: + 33 (0)1 55917500 | | **Portugal**  Astellas Farma, Lda. Tel: + 351 21 4401300 |
| **Hrvatska**  Astellas d.o.o. Tel: + 385 1 670 01 02 | | **România**  S.C. Astellas Pharma SRL  Tel: + 40 (0)21 361 04 95 |
| **Ireland**  Astellas Pharma Co. Ltd. Tel: + 353 (0)1 4671555 | | **Slovenija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 386 14011 400 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: + 354 535 7000 | | **Slovenská republika**  Astellas Pharma s.r.o.,  Tel: + 421 2 4444 2157 |
| **Italia**  Astellas Pharma S.p.A. Tel: + 39 (0)2 921381 | | **Suomi/Finland**  Astellas Pharma Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000 |
| **Κύπρος**  Ελλάδα  Astellas Pharmaceuticals AEBE  Τηλ: + 30 210 8189900 | | **Sverige**  Astellas Pharma AB Tel: + 46 (0)40-650 15 00 |
| **Latvija**  Astellas Pharma d.o.o.  Tel: + 371 67 619365 | |  |
|  | |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6MzA1YjozNWU5YzYxZDFiMjQ5NGIyNzkwMzJmZTRmNjRlNDM4ZDExM2U4OTBmZmI0Y2VhZmNhMWI0ODlmNDQwYjJkMjE4OnA6RjpO), og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.felleskatalogen.no___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjA2ZDJmZjk5MDNmM2Q4ZTBkM2ZjMWEyZDJkZGEwYjBjOjY6OWE1MTowNmQ1Y2RhYTQyYjY1N2Y0NjY3ZjgwYjlkNzBkYTEyMWMwMGIyYTE4MTU3M2JkNGQ1MTBhYTU4MWY4ZDkxZGU2OnA6RjpO).