

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cognomem 10 mg potahované tablety

Cognomem 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg (což odpovídá memantinum 8,31 mg).

Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 20 mg (což odpovídá memantinum 16,62 mg).

Pomocné látky se známým účinkem:

Cognomem 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 133 mg monohydrátu laktosy.

Cognomem 20 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 266 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Cognomem 10 mg: 10mg dělitelná potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé potahované tablety tvaru tobolky s délkou přibližně 11,1±0,2 mm a šířkou přibližně 5,1±0,2 mm, s půlicí rýhou na obou stranách.

Cognomem 20 mg: 20mg dělitelná potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé, potahované tablety tvaru tobolky s délkou přibližně 13,3±0,2 mm a šířkou přibližně 7,2±0,2 mm, s rýhou „SNAP TAB“ na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně těžké až těžké formy Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu.

Dávkování

Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který bude pravidelně sledovat užívání léčivého přípravku pacientem. Diagnóza musí být stanovena podle v současné době platných diagnostických postupů. Snášlivost a dávkování memantinu mají být pravidelně posuzovány, nejlépe během tří

měsíců po zahájení terapie. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem mají být i nadále pravidelně vyhodnocovány podle současných doporučení pro léčbu. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášena. Pokud již není terapeutický účinek patrný, nebo pokud pacient léčbu přestal snášet, má být zváženo ukončení léčby memantinem.

Titrace dávky

Maximální denní dávka je 20 mg. Z důvodu snížení rizika výskytu nežádoucích účinků se udržovací dávky dosahuje postupnou vzestupnou titrací po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby následovně. K titraci jsou k dispozici další síly tablet.

Týden 1 (den 1-7): Pacient má užívat polovinu 10mg potahované tablety (5 mg) denně po dobu 7 dní.

Týden 2 (den 8-14): Pacient má užívat jednu 10mg potahovanou tabletu (10 mg) denně po dobu 7 dní.

Týden 3 (den 15-21): Pacient má užívat jednu a půl 10mg potahované tablety (15 mg) denně po dobu 7 dní.

Týden 4 a dále: Pacient má užívat dvě 10mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně.

Udržovací dávka

Dospělí: Doporučená udržovací dávka je 20 mg denně.

Starší pacienti: Na základě poznatků z klinických studií je doporučená dávka pro pacienty starší 65 let 20 mg denně (dvě 10mg potahované tablety denně), jak je uvedeno výše.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Cognomem u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) není třeba upravovat dávku. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) má být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně 7 dnů dobře snášena, může být dle titračního schématu zvýšena až na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5–29 ml/min) má být denní dávka 10 mg.

Porucha funkce jater: U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a Child-Pugh B) není třeba upravovat dávku. Údaje o použití memantinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Podávání přípravku Cognomem se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Cognomem se podává jednou denně a má se užívat každý den ve stejnou dobu. Potahované tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou křečí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii.

Současné léčbě dalšími antagonisty receptorů N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextromethorfan, je třeba se vyvarovat. Tyto léčivé látky působí na stejném receptorovém systému jako memantin, nežádoucí účinky [hlavně související s centrálním nervovým systémem (CNS)] by tudíž mohly být častější nebo výraznější (viz také bod 4.5).

Přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit pH moči (viz bod 5.2 “Eliminace“), vyžaduje pečlivé

sledování pacienta. Tyto faktory zahrnují zásadní změny stravovacích zvyklostí, např. přechod z masité stravy na vegetariánskou nebo požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů. Zvýšení pH moči může nastat též při renální tubulární acidóze (RTA) nebo při závažné infekci močových cest způsobené bakterií rodu *Proteus*.

Z většiny klinických studií byli vyloučeni pacienti s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo nekontrolovanou hypertenzí. Proto jsou u těchto pacientů pouze omezené údaje a případná léčba má probíhat za jejich pečlivého sledování.

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k farmakologickému působení a mechanismu účinku memantinu mohou nastat tyto interakce:

- Mechanismus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopaminergních agonistů a anticholinergik se mohou zvýšit při současné léčbě antagonisty NMDA receptorů, mezi něž patří memantin. Účinek barbiturátů a neuroleptik se může snížit. Při současném podání memantinu s myorelaxancií, dantrolenem nebo baklofenem, může dojít k ovlivnění jejich účinku a může být nezbytné upravit dávku.
- Vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy je třeba se vyvarovat současnému užívání memantinu a amantadinu. Obě léčivé látky jsou chemicky podobní antagonisté NMDA receptorů. To může platit též pro ketamin a dextromethorfan (viz bod 4.4). Byla publikována jedna kazuistika vztahující se k možnému riziku kombinace memantinu a fenytoinu.
- Některé další léčivé látky jako cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin a nikotin, které využívají stejný kationtový transportní systém v ledvinách jako amantadin, mohou také pravděpodobně interagovat s memantinem, což vede k možnému riziku zvýšení plazmatických hladin.
- Existuje možnost snížené hladiny hydrochlorothiazidu v séru, pokud je memantin podáván společně hydrochlorothiazidem nebo s jakoukoli kombinací, která hydrochlorothiazid obsahuje.
- Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik ojedinělých případů zvýšení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících současně warfarin. Ačkoli nebyla nalezena přímá souvislost, doporučuje se pečlivé sledování protrombinového času nebo INR u pacientů současně léčených perorálními antikoagulancií.

Ve studiích farmakokinetiky (FK) při podávání jednotlivé denní dávky mladým zdravým dobrovolníkům nebyla pozorována žádná relevantní interakce mezi léčivými látkami při současném užívání s glyburidem/metforminem nebo donepezilem.

V klinických studiích u mladých zdravých dobrovolníků nebyl pozorován žádný relevantní vliv memantinu na farmakokinetiku galantaminu.

Memantin neinhibuje *in vitro* žádný z těchto systémů: CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxygenázu s flavinem, epoxidhydrolázu ani sulfatační pochody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o použití memantinu v těhotenství nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují možnost zpomalení nitroděložního růstu při expozičních hladinách identických nebo mírně vyšších než těch, kterých je dosahováno u člověka (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Memantin se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se memantin vylučuje do mateřského mléka, ovšem pokud se uvaží lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin nemají kojít.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky memantinu na fertilitu mužů i žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje ovládání strojů. Přípravek Cognomem má navíc malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, takže ambulantní pacienti mají být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a ovládání strojů zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Do klinických studií byli zahrnuti pacienti s mírnou až těžkou demencí; z toho 1784 pacientů bylo léčeno memantinem a 1595 pacientů užívalo placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků se nelišil u pacientů užívajících memantin v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné až středně závažné. Nejčastější nežádoucí účinky, jejichž frekvence výskytu byla vyšší ve skupině léčené memantinem v porovnání se skupinou s placebem, byly závratě (6,3 % v porovnání s 5,6 %), bolest hlavy (5,2 % v porovnání s 3,9 %), zácpa (4,6 % v porovnání s 2,6 %), somnolence (3,4 % v porovnání s 2,2 %) a hypertenze (4,1 % v porovnání s 2,8 %).

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže se vyskytly v klinických studiích s memantinem nebo po jeho uvedení na trh. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle database MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Časté	Léková hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Časté	Somnolence
	Méně časté	Zmatenost, halucinace ¹
	Není známo	Psychotické reakce ²
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, poruchy rovnováhy
	Méně časté	Poruchy chůze
	Velmi vzácné	Záchvaty
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Méně časté	Žilní trombóza/tromboembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa
	Méně časté	Zvracení
	Není známo	Pankreatitida ²
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšené hodnoty jaterních testů
	Není známo	Hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Únava

¹Halucinace byly zejména pozorovány u pacientů s těžkou formou Alzheimerovy choroby.

²Ojedinelé případy hlášené po uvedení přípravku na trh.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných myšlenek a sebevraždy. Po uvedení přípravku na trh byly tyto příhody hlášeny u pacientů léčených memantinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pouze omezené.

Příznaky: v případě relativně významného předávkování (200 mg a 105 mg/den, po dobu 3 dnů) se objevily buď pouze únava, slabost a/nebo průjem nebo předávkování proběhlo bez příznaků. Při požití dávek, které nepřesáhly 140 mg či nebyly známy, se projeví příznaky ovlivnění centrálního nervového systému (zmatenost, ospalost, somnolence, vertigo, agitovanost, agresivita, halucinace a poruchy chůze) a/nebo trávicího traktu (zvracení a průjem).

V případě nejvyššího předávkování pacient přežil požití úhrnné dávky 2000 mg memantinu se známkami ovlivnění funkce centrálního nervového systému (kóma trvající 10 dní, později diplopie a agitovanost). Pacientovi byla poskytnuta symptomatická léčba a plazmaferéza. Pacient se zotavil bez trvalých následků.

V případě jiného významného předávkování pacient také přežil a zotavil se bez následků. Pacient požil 400 mg memantinu perorálně. U pacienta se objevily příznaky ovlivnění centrálního nervového systému, jako je neklid, psychóza, zrakové halucinace, zvýšená náchylnost ke křečím, somnolence, stupor a bezvědomí.

Léčba: v případě předávkování má být léčba symptomatická. Neexistuje specifické antidotum při intoxikaci nebo předávkování. Mohou být použity standardní lékařské postupy k odstranění léčivé látky, např. gastrická laváž, podání aktivního uhlí (přerušení případného enterohepatálního oběhu), acidifikace moči a forsírovaná diuréza, pokud je to vhodné.

Pokud se projeví známky a příznaky nadměrné stimulace centrálního nervového systému (CNS), má být zvážena pečlivá symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, léčiva proti demenci, ostatní léčiva proti demenci, ATC kód: N06DX01

Přibývají důkazy, že narušená činnost glutamátergní neurotransmise, zvláště na NMDA receptorech, přispívá k projevu příznaků a postupné progresi onemocnění u neurodegenerativní demence. Memantin je nekompetitivní antagonist NMDA receptorů, závislý na napětí, se středně silnou afinitou. Upravuje účinky patologicky zvýšené tonické hladiny glutamátu, která může vést k dysfunkci neuronů.

Klinické studie

Do pivotalní klinické studie hodnotící monoterapii memantinem bylo zařazeno 252 ambulantních pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre Mini Mental State Examination (MMSE) před léčbou 3–14). Studie prokázala příznivý vliv 6měsíční léčby memantinem ve srovnání s placebem [analýza pozorovaných případů dle Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p = 0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of the Daily Living (ADCS-ADLsev): $p = 0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p = 0,002$].

Do pivotalní klinické studie léčby pacientů s mírnou až středně těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou 10–22) hodnotící monoterapii memantinem bylo zařazeno 403 pacientů. Pacienti léčení memantinem vykazovali statisticky významně lepší výsledek oproti pacientům užívajícím placebo v případě primárních cílových parametrů ve 24. týdnu (Last Observation Carried Forward, LOCF): Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ($p = 0,003$) a CIBIC-plus ($p = 0,004$). Do jiné studie monoterapie mírné až středně těžké formy Alzheimerovy choroby bylo randomizováno 470 pacientů (celkové skóre MMSE před léčbou 11–23). V prospektivně definované primární analýze nebylo ve 24. týdnu dosaženo statistické významnosti u primárních cílových parametrů účinnosti.

Meta-analýza 6 placebem kontrolovaných, 6měsíčních studií fáze III s pacienty se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou < 20) prokázala statisticky významný příznivý účinek memantinu ve třech oblastech: kognitivní, celkové a funkční; přičemž v meta-analýze byli zahrnuti pacienti léčení pouze memantinem nebo současně stabilní dávkou inhibitorů acetylcholinesterázy.

Pokud u pacientů docházelo ke zhoršení ve všech třech oblastech, výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl účinku; ke zhoršení ve všech třech oblastech docházelo dvakrát častěji u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty léčenými memantinem, který působí preventivně proti zhoršení (21 % v porovnání s 11 %, $p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Memantin má absolutní biologickou dostupnost přibližně 100 %. $T_{\max}$ je 3 až 8 hodin. Nic nenásvědčuje ovlivnění absorpce memantinu potravou.

Distribuce

Při denních dávkách 20 mg se plazmatická koncentrace memantinu v rovnovážném stavu pohybuje v rozmezí 70–150 ng/ml (0,5–1 μmol) s velkými interindividuálními odchylkami. Při užívání denních dávek v rozmezí 5–30 mg byla vypočítána průměrná hodnota poměru mozkomíšního mok (CSF)/sérum ve výši 0,52. Distribuční objem je okolo 10 l/kg. Přibližně 45 % memantinu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

V krevním oběhu člověka se nachází přibližně 80 % memantinu v nezměněné formě. Hlavními metabolity v organismu člověka jsou N-3,5-dimethylgludantan, směs isomerů 4- a 6-hydroxymemantinu a 1-nitroso-3,5-dimethyladamantanu. Žádný z těchto metabolitů nevykazuje aktivitu NMDA antagonisty. *In vitro* nebyl zjištěn žádný metabolický pochod katalyzovaný cytochromem P 450.

Ve studii s perorálně podávaným značeným memantinem ^{14}C bylo průměrně 84 % podané dávky detekováno během 20 dnů, více než 99 % se vyloučilo ledvinami.

Eliminace

Eliminace memantinu probíhá podle jednoduché exponenciální křivky s terminálním poločasem $t_{1/2}$ 60 až 100 hodin. U dobrovolníků s normální funkcí ledvin činí celková clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m² a je částečně dosažena tubulární sekrecí.

V ledvinách dochází též k tubulární reabsorpci, pravděpodobně zprostředkované kationtovými transportními proteiny. Rychlost renální eliminace memantinu v prostředí zásadité moči se může snížit 7 až 9násobně (viz bod 4.4). Zásaditá moč může být následkem zásadní změny stravovacích zvyklostí, např. při přechodu z masité stravy na vegetariánskou nebo při požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů.

Linearita

Studie u dobrovolníků prokázaly lineární farmakokinetiku v dávkovém rozmezí 10-40 mg.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Při dávce 20 mg memantinu denně dosahují hladiny v CSF hodnot inhibiční konstanty memantinu (k_i), která je 0,5 μmol v mozkové kůře čelního laloku člověka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V krátkodobých studiích na potkanech způsobuje memantin podobně jako jiní antagonisté NMDA receptorů neuronální vakuolizaci a nekrózu (Olneyho léze) pouze při dávkách, které vedou k velmi vysokým maximálním sérovým koncentracím. Vakuolizaci a nekrózu předcházela ataxie a jiné preklinické známky. Jelikož tyto účinky nebyly pozorovány v dlouhodobých studiích s hlodavci ani s jinými živočišnými druhy, není klinický význam těchto zjištění znám.

Oftalmologické nálezy byly nekonzistentně pozorovány ve studiích toxicity po opakovaném podání u hlodavců a psů, nikoli však u opic. Při specifických oftalmoskopických vyšetřeních v rámci klinických studií s memantinem nebyly objeveny žádné oční změny.

U hlodavců byla pozorována fosfolipidóza u plicních makrofágů způsobená hromaděním memantinu v lyzozomech. Tento účinek je znám i u jiných léčivých látek s kationtovými amfifilními vlastnostmi. Existuje možná souvislost mezi kumulací memantinu a vakuolizací pozorovanou v plicích. Tento účinek byl pozorován jen při vysokých dávkách u hlodavců. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Standardní testování memantinu neprokázalo jeho genotoxicitu. V celoživotních studiích prováděných na myších a potkanech nebyly nalezeny důkazy svědčící pro kancerogenitu. Memantin nebyl teratogenní u potkanů a králíků ani při dávkách toxických pro březí samice a neprokázal žádný nepříznivý vliv na fertilitu. U potkanů byl zaznamenán pomalejší růst plodu při expozičních hladinách stejných nebo mírně vyšších, než které jsou dosahovány u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mastek

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety
Hypromelosa (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400 (E 1521)

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cognomem 10 mg: PVC/Al blistr obsahující 14, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 112 potahovaných tablet.

Cognomem 20 mg: PVC/Al blistr obsahující 14, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

10 mg: Reg. č.: 06/047/14-C

20 mg: Reg. č.: 06/048/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 2. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2019