

Indicatie

Fluoxetine is geregistreerd voor depressie, vooral met vitale kenmerken. Daarnaast is het geregistreerd voor een obsessieve-compulsieve stoornis, en als adjuvans bij psychotherapie bij boulimia nervosa. Deze indicaties worden hier verder niet besproken.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Fluoxetine wordt door Ephor niet als middel (van voorkeur) geadviseerd voor de behandeling van depressie binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors, vanwege wisselende bevindingen voor effectiviteit bij (kwetsbare) ouderen (>65 jaar), veel bijwerkingen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd met risico op accumulatie.

Citalopram en **sertraline** zijn middelen van voorkeur binnen deze groep, vanwege aangetoonde effectiviteit bij ouderen (behalve bij depressie bij dementie), een beter bijwerkingenprofiel en een kleiner interactiepotentieel.(3)

Dosering: de dosering bij ouderen is 20 mg/dag, indien nodig na drie weken verhogen tot maximaal 60 mg/dag. Wees bij ouderen extra voorzichtig met dosisverhogingen. Daarbij kan ook gedoseerd worden op geleide van de serumconcentratie.(1,2)

Gebruiksgemak: capsule of tablet: 1-3 x daags inname, mag worden fijngemalen.

Stoppen van de medicatie: fluoxetine in lage doseringen hoeft vanwege de lange halfwaardetijd niet stapsgewijs te worden verminderd.(4)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is middel groot (435 patiënten).(5-9)

Effectiviteit:

Depressie: fluoxetine (20 mg, n=164) is vergeleken met escitalopram (10 mg, n=173) en placebo (n=180) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar) met een ernstige depressie. Geen van de middelen was superieur ten opzichte van placebo. Er was significant minder remissie (MADRS totale score ≤ 12) bij het gebruik van fluoxetine (30%) vergeleken met placebo (42%, $p < 0,05$). (5)

Fluoxetine (20-40 mg, n=119, 68 ± 5 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 67 ± 6 jaar) gedurende 12 weken, gaven beide middelen een significante ($p < 0,01$) verbetering op zowel de HDRS-24 (Hamilton Depressie Rating Scale, 24 items) als de GCI-score (Klinische Globale Impressie score). Het percentage respondenten was niet significant verschillend.(6)

In een sub-analyse van bovengenoemde studie bij patiënten ouder dan 70 jaar werd bij het gebruik van fluoxetine (20-40 mg, n=33, 74 ± 4 jaar) geen significant verschil in Ham-D of CGI-scores aangetoond vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 75 ± 5 jaar). Vanaf week 6 was het percentage respondenten significant groter bij het gebruik van sertraline (59%) vergeleken met fluoxetine (42%).(7)

Fluoxetine (20-60 mg, n=52) is gedurende 6 weken vergeleken met paroxetine (20-40 mg, n=54) bij ouderen (≥ 65 jaar) met een ernstige depressie. De HDRS-21 eindscores waren voor fluoxetine: 23 en voor paroxetine: 20. Op de Montgomery Asberg Depressie Rating Scale (MADRS) werd geen significant verschil in effectiviteit aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal respondenten in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep.(8)

Fluoxetine (20-60 mg, n=100) is bij ouderen met een depressie vergeleken met venlafaxine (37,5-200 mg, n=104) en placebo (n=96). De gemiddelde leeftijd was 71 jaar in alle groepen. Het percentage patiënten in remissie was tussen de drie groepen niet significant verschillend.(9)

Fluoxetine (20 mg, n=335) is in vergelijking met placebo (n=336) bij matig tot ernstige depressieve relatief jonge ouderen (>60 jaar) significant effectiever in totale response en remissie ($p<0,001$). (10)

Fluoxetine (20 mg) is vergeleken met placebo bij in totaal 671 relatief jonge ouderen (>60 jaar). De respons ($p=0,014$) en remissie ($p=0,008$) waren op de HAMD (21 items) score beter voor fluoxetine in vergelijking met placebo.(11)

Fluoxetine (hoeveelheid niet bekend, n=21) is vergeleken met placebo (n=21) bij ouderen (leeftijd niet bekend), de respons rates op de HAMD (17 items) schaal waren niet significant beter voor fluoxetine vergeleken met placebo ($p=0,12$). (12)

Bijwerkingen: fluoxetine (20 mg, n=39) vergeleken bij ouderen (>60 jaar) met placebo (n=29) zorgde niet voor een significant verschil in het percentage patiënten dat moest stoppen vanwege bijwerkingen.(10,11)

Misselijkheid, hoofdpijn, vermoeidheid (asthenie) komen zeer vaak ($>10\%$) voor.(1,2)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen (groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van fluoxetine, de halfwaardetijd is iets verlengd bij ouderen vergeleken met jongeren, maar dit is niet statistisch significant ($p=0,17$). Bij meervoudige doseringen is er accumulatie.(1,14,15)

Uitgebreide tekst

Dosis

Depressie: de aanbevolen dosering bij ouderen is 20 mg/dag, indien nodig na drie weken verhogen tot maximaal 60 mg/dag. Wees extra voorzichtig met dosisverhogingen, zorgvuldig op de individuele patiënt afstemmen.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: geen.

Bij eGFR <10 ml/min is na toediening van 20 mg fluoxetine geen verschil in plasmaniveaus waargenomen.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: lager óf minder frequent doseren.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Depressie: 1-3x daagse dosering. De tablet of capsule mag fijngemalen worden.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen? Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Fluoxetine in lage doseringen hoeft vanwege de lange halfwaardetijd niet stapsgewijs te worden verminderd. Door de zeer lange eliminatiehalfwaardetijd daalt de plasmaconcentratie geleidelijk in de loop van de weken tot maanden.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: het aantal bestudeerde oude patiënten is middel groot (435).(5-9)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 1.942 mannen en 4.322 vrouwen.

≥75 jaar: 718 mannen en 2.007 vrouwen.

Fluoxetine is sinds 1986 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie: fluoxetine (20 mg, n=164, 77% vrouw) is met escitalopram (10 mg, n=173, 75% vrouw) en placebo (n=180, 76% vrouw) bij ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 75 (range 65-93) jaar) vergeleken gedurende 8 weken in een randomized controlled trial (RCT). Geen van de middelen was superieur ten opzichte van placebo. Er was significant minder remissie (MADRS totale score ≤12) bij het gebruik van fluoxetine (30%) vergeleken met placebo (42%, $p<0,05$). Bij de aangepaste CI-S scores was er een statistisch significante verschil tussen placebo (gemiddeld 2,7) en fluoxetine (gemiddeld 3,1), in het voordeel van placebo ($p<0,05$). (5)

Fluoxetine (20-40 mg, n=119, 51% vrouw, 68±5 jaar) is in een RCT vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 63% vrouw, 67±6 jaar) gedurende 12 weken. Fluoxetine en sertraline gaven beide een significante ($p<0,01$) verbetering op de HDRS-24 (gemiddelde verandering voor beide middelen: -11,3) en GCI-score ($p<0,01$).

Het percentage respondenten was niet significant verschillend: 71% voor fluoxetine en 73% voor sertraline.(6)

In een subanalyse van de hierboven beschreven RCT werd het gebruik van fluoxetine (20-40 mg, n=33, 24% vrouw, 74±4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 16% vrouw, 75±5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Er werd geen significant verschil op de Ham-D of CGI-scores aangetoond. Vanaf week 6 was het percentage

respondenten significant groter bij het gebruik van sertraline (59%) vergeleken met fluoxetine (42%).(7)

Fluoxetine (20-60 mg, n=52, % vrouw niet bekend) is vergeleken met paroxetine (20-40 mg, n=54, % vrouw niet bekend), bij ouderen (≥ 65 jaar) met een ernstige depressie gedurende 6 weken in een dubbelblinde studie. De HDRS-21 eindscores waren voor fluoxetine: 23 en voor paroxetine: 20. Er werd op de MADRS score geen significant verschil in effectiviteit tussen fluoxetine of paroxetine aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal respondenten ($\geq 50\%$ reductie van de initiële HDRS- of MADRS score) in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS-21 score ≤ 11 of een CGI-score ≤ 2 werd gebruikt.(8)

Fluoxetine (20-60 mg) is bij 100 ouderen (45% vrouw) vergeleken met venlafaxine (37,5-200 mg, n=104, 56% vrouw) en placebo (n=96, 46% vrouw). Allen hadden een depressie met een initiële score op de HAMD-21 van 20 of hoger. De gemiddelde leeftijd in alle groepen was 71 jaar. In alle drie de groepen werd na 8 weken een significante reductie van de baseline HDRS-21 score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (20%, respectievelijk 27% en 24%, $p=0,549$). (9)

Fluoxetine (20 mg, n=335, % vrouw niet bekend) is vergeleken bij matig tot ernstige depressieve ouderen (>60 jaar) met placebo (n=336) gedurende 6 weken in een dubbelblinde trial. Fluoxetine was significant effectiever in totale respons (44% en 32%, $p=0,002$) en remissie (32% en 19%, $p<0,001$). (10)

Fluoxetine (20 mg, % vrouw niet bekend) is vergeleken met placebo bij in totaal 671 patiënten (>60 jaar) met een ernstige depressie in een dubbelblinde trial. De respons ($p=0,014$) en remissie ($p=0,008$) waren op de HAMD-21 beter voor fluoxetine in vergelijking met placebo (exacte getallen niet beschikbaar). (11)

In een open-label studie is de effectiviteit van drie verschillende SSRI's vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 89 jaar, 79% vrouw): fluoxetine (10-30 mg, n=23), paroxetine (10-30mg, n=16) en sertraline (50-150 mg, n=11). Er waren geen significante verschillen in response voor een van de middelen. Gemiddeld nam de HAM-D score af met 36% en liet 42% een $\geq 50\%$ reductie in HAM-D score zien. Bij een subgroep vergelijking bleek dat de middelen significant effectiever waren bij patiënten zonder een centrale zenuwstelaandoening zoals Alzheimer of vasculaire dementie (respondenten: 93%, HDRS-21: 63%), dan bij patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie (respondenten: 20%, HDRS-21: 19%). Een $\geq 50\%$ van de HDRS-21 werd aangetoond bij 8% van de patiënten met Alzheimer en bij 6% van de patiënten met vasculaire dementie, in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. (12)

Fluoxetine (hoeveelheid niet bekend, n=21, % vrouw niet bekend) is vergeleken met placebo (n=21) bij ouderen (leeftijd niet bekend) gedurende 8 weken in een dubbelblinde trial. De response rates op de HAMD-17 waren niet significant beter voor fluoxetine (67%) vergeleken met placebo (38%, $p=0,12$).

In een secundaire analyse bij patiënten die meer dan 5 weken aan het onderzoek deelnamen (n=37), werd een significante verbetering in de stemming aangetoond bij het gebruik van fluoxetine (p=0,02).(13)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen. Het effect bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van placebo was significant minder goed.(5)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, het effect wordt meestal binnen 2-3 maanden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Depressie: fluoxetine (20 mg, n=164) is met escitalopram (10 mg, n=173) en placebo (n=180) bij ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 75 jaar) vergeleken. Het percentage patiënten dat niet meer mee kon doen aan het onderzoek vanwege bijwerkingen voor fluoxetine (12%) en escitalopram (10%), voor placebo was dit: 3%. Misselijkheid en abdominale pijn waren de meest voorkomende bijwerking voor zowel fluoxetine als escitalopram.(5)

Fluoxetine (20-40 mg, n=119, 68±5 jaar) is in een RCT vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 67±6 jaar) gedurende 12 weken. Het percentage patiënten dat niet meer mee kon doen aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was voor fluoxetine 21% en voor sertraline 17%. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn (fluoxetine: 32%, sertraline: 34%), misselijkheid (fluoxetine: 19%, sertraline: 15%) en diarree (fluoxetine: 16% en sertraline: 22%).(6)

In een subanalyse van de hierboven beschreven studie werd het gebruik van fluoxetine (20-40 mg, n=33, 74±4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 75±5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Het percentage patiënten dat moest stoppen vanwege bijwerkingen was 30% voor fluoxetine en 19% voor sertraline. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn (fluoxetine: 33%, sertraline: 24%) en misselijkheid (fluoxetine: 15%, sertraline: 17%).(7)

Fluoxetine (20-60 mg, n=52) is vergeleken met paroxetine (20-40 mg, n=54), bij ouderen (≥ 65 jaar) gedurende 6 weken. Bijwerkingen die optraden waren voornamelijk gastro-intestinaal van aard en verschilden niet significant tussen fluoxetine en paroxetine.(8)

Fluoxetine (20-60 mg, n=100) is bij ouderen met een depressie vergeleken met venlafaxine (37,5-200 mg, n=104) en placebo (n=96). De gemiddelde leeftijd was 71 jaar in alle groepen. Bijwerkingen traden vaker op bij het gebruik van venlafaxine (27%) in vergelijking met fluoxetine (19%) of placebo (9%).(9)

Fluoxetine (20 mg, n=39) is vergeleken bij relatief jonge ouderen (>60 jaar) met placebo (n=29). Er was geen significant verschil in het stoppen met het onderzoek vanwege bijwerkingen voor fluoxetine (12%) vergeleken met placebo (9%).(10,11)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) wazig zien.

Delier: zelden (0,1-0,01%) hallucinaties, verwardheid.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (>10%) vermoeidheid (o.a. asthenie). Vaak (1-10%) tremor, wazig zien. Soms (0,1-1%) psychomotorische hyperactiviteit, spiertrekkingen.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) verminderde eetlust, smaakveranderingen, braken. Soms (0,1-1%) slikstoornis.

Hemostase: zelden (0,1-0,01%) trombocytopenie, neutropenie, leukopenie. Hyponatriëmie (vooral bij ouderen en bij het gebruik van diuretica, dit kan samenhangen met SIADH). Zelden (0,1-0,01%) vasculitis, vasodilatatie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) hartkloppingen, QT-intervalverlenging.

Cognitie: vaak (1-10%) angst, nervositeit. Soms (0,1-1%) geheugenstoornis. Zelden (0,1-0,01%) agitatie, agressie, (hypo) manische reactie, hallucinaties, paniekaanval, verwardheid, convulsie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Fluoxetine remt CYP2C19 en CYP2D6 en enigszins CYP3A4. Het is substraat voor CYP2D6 (hoofdroute), CYP2C9 en CYP2C19.

Afname

De plasmaconcentratie van fluoxetine kan dalen door nevirapine.

Toename

Fluoxetine kan toenemen door ritanovir, die het metabolisme remt.

Fluoxetine remt zelf het metabolisme van aripiprazol, atomoxetine, carbamazepine, clozapine, dihydropyridines, fenytoïne, metoprolol, perfenazine, pimozide, risperidon, tamoxifen (de vorming van de actieve endoxifenmetaboliët wordt geremd), tricyclische antidepressiva, venlafaxine en vortioxetine.

Overig effect

Fluoxetine gelijktijdig gebruiken met dextromethorfan kan leiden tot serotonerge toxiciteit. Een gelijktijdige behandeling moet worden vermeden, de aanbevolen wachttijd na het staken met dextromethorfan is een dag.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties 10-20 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Fluoxetine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, een voorgeschiedenis van QT-verlenging in de familie of aandoeningen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of niet gecompenseerd hartfalen. Ook bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) convulsies, diabetes, verhoogde intra-oculaire druk of risico van acute nauwe kamerhoek glaucoom.(1)

Farmacokinetiek

Fluoxetine is een specifieke serotonineheropnameremmer (SSRI), het remt de heropname van serotonine in het neuron.(1,2)

Fluoxetine wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De metabolisering door CYP2D6 is deels tot even actief norfluoxetine. De eliminatie is voor 60% via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine bedraagt 4 tot 16 dagen.(1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van fluoxetine.(14)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Fluoxetine (20 mg voor 6 weken, gevolgd door 40 mg voor 6 weken) onderzocht bij ouderen (n=16, ≥65 jaar, 0% vrouw) en jongeren (n=14, 18-40 jaar, 0% vrouw). Er was geen significant verschil in farmacokinetiek tussen ouderen en jongeren. Er was geen verschil in plasmalevels tussen de leeftijdsgroepen. De halfwaardetijd was langer bij ouderen (5 dagen) vergeleken met jongeren (3 dagen), maar dit verschil was niet statistisch significant (p=0,17).(15)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Fluoxetine heeft een lange halfwaardetijd en na meervoudige doseringen is er een grote mate van accumulatie.(1)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De biologische is 72%. Fluoxetine heeft een nonlineaire farmacokinetiek en kan daardoor een hogere biologische beschikbaarheid hebben bij verminderde leverfunctie.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Ja, er is een plasmaconcentratie bepaling beschikbaar om goed te doseren.(1)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen: Uw arts zal uw dosis met extra voorzichtigheid verhogen en de dagelijkse dosis zal over het algemeen de 2 tabletten (40 mg) per dag niet overschrijden. De maximale dosis is 3 tabletten (60 mg) per dag.

Bijwerkingen: sommige patiënten hadden een gevoel van zwakheid, sufheid of verwardheid voornamelijk bij ouderen en bij ouderen die diuretica (plastabletten) gebruiken.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [fluoxetine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [fluoxetine](#).
3. Ephor rapport SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
5. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Oct;13(10):884-91.
6. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2000 Aug;61(8):559-68.
7. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999 Summer;7(3):221-7.
8. Schöne W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Dec;13(6 Suppl 2):34S-39S.
9. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Apr;14(4):361-70.
10. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr*. 1995 Spring;7(1):89-104
11. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Winter;8(4):253-9.
12. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998 Winter;6(1):83-9.

13. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 Aug;12(8):817-24.
14. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Mar;26(3):201-14.
15. Harvey AT, Preskorn SH. Fluoxetine pharmacokinetics and effect on CYP2C19 in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):161-6.