

## Oxycodon

N02AA05, april 2020

### Indicatie

Behandeling van hevige pijn, hevige postoperatieve pijn en matig tot ernstige pijn bij kanker.(1,2)

Off-label: neuropathische pijn.(3)

### Standpunt Ephor en samenvatting

**Oxycodon** wordt door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van hevige pijn, wegens bewijs van effectiviteit bij ouderen en een vergelijkbaar bijwerkingenpatroon met andere opioïden.(4-6)

**Dosering:** bij ouderen met een lage dosering starten afhankelijk van de ernst van de pijn. Bij patiënten ouder dan 80 jaar wordt een startdosering van 30% van de standaarddosering geadviseerd. Onderhoudsdosering: 50% van de standaarddosering en/of een extensie van het doseringsinterval is nodig bij kwetsbare ouderen.(7) De standaarddosis is 5 mg elke 4-6 uur, indien nodig bij ernstige pijn verhogen per 24 uur met 50%-100%.(1) Vergeet niet tevens een laxeermiddel voor te schrijven.

### Gebruiksgemak:

Capsule: 4-6x daagse dosering. Openen: ja

Tablet: 4-6x daagse dosering. Fijnmalen: nee

Tablet met gereguleerde afgifte: 2x daagse dosering. Fijnmalen: nee

Drank: 4-6x daagse dosering.

*Subcutaan:* (bolus) startdosering 5 mg met een verdunde oplossing van 1 mg/ml (of 0,5 ml van een onverdunde oplossing van 10 mg/ml), zo nodig iedere 4 uur herhalen. Bij doseringen >20 mg de 50 mg/ml-oplossing gebruiken.

Subcutaan (infusie) bij opioïd naïeve patiënten een startdosering van 7,5 mg/dag met een verdunde oplossing van 1 mg/ml, daarna titreren op geleide van de pijn.

Voor injectievlloeistof zie uitgebreide tekst.

**Stoppen van de medicatie:** gebruik gedurende langere periode kan ontweningsverschijnselen veroorzaken na staken van de behandeling, wat zich kan manifesteren in nausea, braken, diarree, angst, koude rillingen, tremor en zweten. Deze treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1)

Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(8)

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestuurde oude patiënten is voor de behandeling van pijn: Middel groot aantal: 239 patiënten.(9,10)

### Effectiviteit

Oxycodon (40-160 mg/dag) gaf vergeleken met placebo bij ouderen (n=26, gemiddelde leeftijd: 68 jaar) een afname in gemiddelde pijn intensiteitsscore (Pain Intensity-Numeric Rating Scale: PI-NRS) van 7,50 tot 2,69. Van de ouderen had 62% had een verbetering van  $\geq 30\%$  ( $p=0,0128$ ) en 54% een verbetering van  $\geq 50\%$  ( $p=0,0501$ ) in pijnintensiteit vergeleken met placebo.(8)

Oxycodon (10-100 mg, n=213) gaf vergeleken met tapentadol (50-500 mg/dag, n=220) bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) een gemiddelde pijnintensiteit afname op de Numerical Rating scale (NRS: 11-puntschaal van 0 = geen pijn tot 10 = ergst denkbare pijn) van respectievelijk -2,2 ( $\pm 0,19$ ) en -2,56 ( $\pm 0,18$ ). Bij de ouderen  $\geq 75$  jaar (n= 65) nam de gemiddelde pijnintensiteit af met -2,11 ( $\pm 0,38$ ) voor oxycodon en -2,55 ( $\pm 0,36$ ) voor tapentadol.(10)

Oxycodon-naloxon gaf in een open-label studie bij oude patiënten (n= 60, gemiddelde leeftijd 82 jaar) een significante afname in pijnintensiteit, gemeten op de NRS, van 6,0 naar 1,7 ( $p < 0,0001$ ). (11)

### **Bijwerkingen:**

#### *Algemene bijwerkingen*

Het gebruik van oxycodon door ouderen (n=111, gemiddelde leeftijd: 70 jaar) gaf bij 32% van de patiënten ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinaal (n=21), gevolgd door duizeligheid (n=8) en slaperigheid (n=8).(12)

#### *Gastro-intestinale bijwerkingen*

Misselijkheid, braken en obstipatie zijn de meest voorkomende bijwerkingen bij opioïden.(5)

Het gebruik van oxycodon gaf bij ouderen (n=176,  $\geq 75$  jaar) in vergelijking met tapentadol vaker gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid (41%), braken (32%) en constipatie (36%).(10)

#### *Vallen, sufheid*

Opioïden kunnen perifere vasodilatatie veroorzaken, wat kan leiden tot orthostatische hypotensie. Sedatie kan ook vaak voorkomen.(5)

De meeste opioïden veroorzaken, wanneer deze langere tijd en in hogere doseringen worden gebruikt bij gedehydrateerde, ernstige zieke patiënten met nierfalen, opioïde neurotoxiciteit. Dit uit zich als hallucinaties, verwardheid en verlies van cognitie.(13)

#### *Cognitie*

Bij het gebruik van oxycodon-naloxon door patiënten (n=60, gemiddelde leeftijd 82 jaar) bleef de MMSE-score stabiel gedurende de follow-up: gemiddelde score: 25,6 (bij aanvang) en 25,4 (na een jaar).(11)

Bij 25% van de patiënten met een acuut delier (n=19, leeftijd 63-79 jaar) trad na parenterale toediening van morfine een verbetering op wanneer het opioïde werd overgezet naar oxycodon of fentanyl.(14)

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** bij ouderen (70-90 jaar) was de gemiddelde Area Under the Curve (AUC) 80% groter ( $p < 0,001$ ) en de totale klaring (CL) was 34% lager ( $p < 0,05$ ) vergeleken met jongeren (20-40 jaar). De dosering dient daarom te worden aangepast bij ouderen.(7,15,16)

## Uitgebreide tekst

### Dosis

#### Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Door veranderingen in de farmacokinetiek dient de dosis bij ouderen te worden aangepast. De helft van de standaarddosering en/of een extensie van het doseringsinterval is nodig bij kwetsbare ouderen. Bij patiënten ouder dan 80 jaar wordt een startdosering van 30% van de standaarddosering geadviseerd.(6)

De standaarddosis is 5 mg elke 4-6 uur, indien nodig bij ernstige pijn verhogen per 24 uur met 50%-100%.(1) Vergeet niet tevens een laxemiddel voor te schrijven.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** starten met de helft van de aanbevolen dosering voor volwassenen.(1)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** starten met de helft van de aanbevolen dosering voor volwassenen. Bij ernstige leverfunctiestoornissen (creatinineklaring < 10ml/min) gecontra-indiceerd.(1)

### Gebruiksgemak

#### Doseringsfrequentie en toediening

Capsule: startdosering: 2x daags 10 mg. Indien verhoging van de dosering vereist is, moet dit gebeuren in stappen van 25% tot 50%, 4-6x daagse dosering. Openen: ja

Tablet: 4-6x daagse dosering. Fijnmalen: nee

Tablet met gereguleerde afgifte: 2x daagse dosering. Fijnmalen: nee

Drank: 4-6x daagse dosering.

*Subcutaan:* (bolus) startdosering 5 mg met een verdunde oplossing van 1 mg/ml (of 0,5 ml van een onverdunde oplossing van 10 mg/ml), zo nodig iedere 4 uur herhalen. Bij doseringen > 20 mg de 50 mg/ml-oplossing gebruiken.

Subcutaan (infusie) bij opioïd naïeve patiënten een startdosering van 7,5 mg/dag met een verdunde oplossing van 1 mg/ml, daarna titreren op geleide van de pijn.

Injectievloeistof: *Intraveneus:* i.v. (bolus) van 1-10 mg van een verdunde oplossing van 1 mg/ml langzaam gedurende 1-2 minuten toedienen, niet vaker dan iedere 4 uur herhalen. i.v. infusie van 2 mg/uur met verdunde oplossing van 1 mg/ml.

i.v. (PCA) bolusdosering van 0,03 mg/kg met een verdunde oplossing van 1 mg/ml toedienen met een minimale intervaltijd van 5 minuten.

#### Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

### Stoppen van de medicatie

#### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Gebruik gedurende langere periode kan ontwenningssverschijnselen veroorzaken na staken van de behandeling, wat zich kan manifesteren in nausea, braken, diarree, angst, koude rillingen, tremor en zweten. Deze treden op vanaf 2 dagen tot 2 weken na staken.(1)

Gebruik geen sterke orale of transdermale opiaten (bv. morfine, oxycodon, fentanyl, buprenorfine) als eerste keus behandeling bij lichte pijn.(8)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: middel groot aantal: 239 patiënten.(9,10)

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2018)?

65-74 jaar: 43.169 mannen en 53.354 vrouwen

75+ jaar: 37.629 mannen en 66.400 vrouwen

Oxycodon is sinds 1971 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

In een fase 3 studie is gedurende 12 weken het gebruik van oxycodon (40-160 mg/dag) vergeleken met placebo bij ouderen (n=26, gemiddelde leeftijd: 68 jaar, 57% vrouw). De gemiddelde pijn intensiteitsscore werd gemeten in Pain Intensity-Numeric Rating Scale (PI-NRS), deze nam af van 7,50 bij screening tot 2,69 na 12 weken. Bij alle ouderen die tot het einde van de studie deelnamen (n=18) werd verbetering gerapporteerd, 62% had een verbetering van ≥30% (p=0,0128) en 54% een verbetering van ≥50% (p=0,0501) in pijnintensiteit vergeleken met placebo.(9)

Oxycodon (10-100 mg) is in een gepoolde analyse van een RCT en een fase 3 studie gedurende 12 weken onderzocht bij ouderen (n=213, ≥65 jaar) in vergelijking met tapentadol (50-500 mg/dag, n=220). De pijnintensiteit werd gemeten met behulp van de Numerical Rating scale (NRS: 11-puntschaal van 0 = geen pijn tot 10 = ergst denkbare pijn). De gemiddelde pijnintensiteit was voor oxycodon afgenomen met -2,2 (±0,19), voor tapentadol nam dit af met -2,56 (±0,18). Bij de ouderen ≥ 75 jaar (n= 65) was de gemiddelde pijnintensiteit afgenomen met -2,11 (±0,38), voor tapentadol nam dit af met -2,55 (±0,36).(10)

Oxycodon-naloxon is in een open-label studie gedurende een jaar onderzocht bij patiënten (n= 60, gemiddelde leeftijd 82 jaar, 20% vrouw). De dosering was bij aanvang van de studie 5/2,5 mg tweemaal daags. De dosering was na 4 weken bij 42% van de patiënten verhoogd tot 20/10 mg en na 52 weken bij 10% tot 40/20 mg. De gemiddelde dosering oxycodon nam toe van 10 mg bij aanvang van de studie tot 17,4 mg na een jaar. De intensiteit van de pijn (gemeten op de NRS, een schaal van 0-10) nam significant af van 6,0 tot 1,7 (p<0,0001).(11)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Leeftijd gerelateerde veranderingen en toegenomen kwetsbaarheid kunnen leiden tot een minder voorspelbare response op het geneesmiddel, een toegenomen gevoeligheid voor een geneesmiddel en potentieel schadelijke geneesmiddeleffecten.(5)

Een posthoc data-analyse is uitgevoerd bij een 90-daagse fase-3 studie bij patiënten die oxycodon (10-15 mg elke 4-6 uur) of tapentadol (50-100 mg) kregen toegediend.

Patiënten die oxycodon kregen toegediend (n=170) werden geanalyseerd op leeftijd, jonger dan 65 jaar of 65 jaar en ouder. De vermindering van de pijn was vergelijkbaar voor oxycodon en tapentadol.(17)

## **Bijwerkingen en Veiligheid**

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

### *Algemene bijwerkingen*

In een retrospectieve cohortstudie trad bij het gebruik van oxycodon door ouderen (n=111, gemiddelde leeftijd: 70 jaar, vrouw: 0%) bij 32% van de patiënten ten minste een bijwerking op. De meest voorkomende bijwerking waren gastro-intestinaal (n=21), gevolgd door duizeligheid en slaperigheid (n=8). Daarnaast traden urineretentie (n= 4), huiduitslag (n=3) en overige bijwerkingen (n=11) op. De overige bijwerkingen bestonden onder andere uit: zweten, verminderd zicht, verlies van eetlust, hoofdpijn en verstoring in de accommodatie van het oog.(12)

### *Gastro-intestinale bijwerkingen*

Misselijkheid, braken en obstipatie zijn de meest voorkomende bijwerkingen bij opioïden. Misselijkheid en braken treden normaliter op bij de start van de behandeling en kunnen voorkomen worden door langzaam te titreren tot de effectieve dosis. Bij obstipatie kunnen laxerende middelen gebruikt worden.(5)

Het gebruik van oxycodon is in vergelijking met tapentadol en placebo onderzocht bij ouderen (n= 176, ≥ 75 jaar, 52% vrouw). De meeste bijwerkingen traden op bij het gebruik van oxycodon, met name gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid (41%), braken (32%) en constipatie (36%), ook trad jeuk vaker op bij het gebruik van oxycodon.(10)

### *Vallen, sufheid*

Opioïden kunnen perifere vasodilatatie veroorzaken, wat kan leiden tot orthostatische hypotensie. Dit kan bij kwetsbare ouderen het valrisico verhogen. Sedatie kan ook vaak voorkomen, met name bij de start van de behandeling en het verdwijnt het weer na een paar dagen. Persistente sedatie treedt vaak op na overdosering.(5)

Opioïde neurotoxiciteit is relevant bij ouderen, en uit zich als hallucinaties, verwardheid en verlies van cognitie. De meeste opioïden veroorzaken dit, met name wanneer deze langere tijd en in hogere doseringen worden gebruikt bij gedehydrateerde, ernstige zieke patiënten met nierfalen.(13)

### *Cognitie*

Oxycodon-naloxon is in een open-label studie gedurende een jaar onderzocht bij patiënten (n= 60, gemiddelde leeftijd 82 jaar, 20% vrouw). De gemiddelde dosering oxycodon nam toe van 10 mg bij aanvang van de studie tot 17,4 mg na een jaar.

De MMSE-score bleek stabiel gedurende de follow-up: gemiddelde score: 25,6 bij aanvang van de studie en gemiddelde score na een jaar: 25,4.(11)

In een studie werd bij patiënten (n=19, leeftijd 63-79 jaar) in een hospice, waargenomen dat bij 25% van de patiënten met een acuut delier na parenterale toediening van morfine, een verbetering optrad wanneer het opioïde werd overgezet naar oxycodon of fentanyl.(14)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Bij ouderen (≥65 jaar) traden in vergelijking met jongeren (<65 jaar) bij het gebruik van oxycodon vaker bijwerkingen op zoals obstipatie (19% en 36%) en misselijkheid of braken (30% en 51%) in vergelijking met tapentadol.(17)

Bij het gebruik van oxycodon (40-160 mg/dag) werd door ouderen (n=88, ≥65 jaar) de bijwerking diarree (15%) het meest gemeld, gevolgd door de volgende bijwerkingen bij 8% van de patiënten; constipatie, duizeligheid, neusverkoudheid, huiduitslag, tremor en urineweginfecties. Bij jongere patiënten (n=652, ≤65 jaar) waren de meest gemelde bijwerkingen misselijkheid (10%) en hoofdpijn (7%).(9)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee

**Anticholinerge effecten:** zeer vaak (>10%) slaperigheid, obstipatie, misselijkheid, braken. Vaak (1-10%) droge mond.

**Delier:** zeer vaak (>10%) sedering of sufheid.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%).

**Valneiging en/of motorische functie:** zeer vaak (>10%) sedering of sufheid, vaak (1-10%) duizeligheid.

**Sedatieve effecten:** zeer vaak (>10 %) sedering of sufheid.

**Orthostatische effecten:** zelden (0,01-0,1%) orthostatische hypotensie, bij parenterale toediening: vaak (1-10%).

**Invloed op voedselinname:** zeer vaak (>10%) misselijkheid en braken, vaak (1-10%) anorexie. Soms (0,1-1%) smaakstoornis, oprispingen, maagarmstoornissen.

**Hemostase en bloedbeeldveranderingen:** niet bekend.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** soms (0,1-1%) palpitaties (als ontweningsverschijnsel), supraventriculaire tachycardie, syncope, vasodilatatie.

**Cognitie:** vaak (1-10%) verwardheid, abnormale gedachten en dromen. Soms (0,1-1%) desorientatie, euforie, agitatie, stemmingsveranderingen, hallucinaties en nachtmerries, convulsies.

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

#### *Afnahme concentratie oxycodon*

De concentratie daalt door krachtige CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid.

#### *Toename concentratie oxycodon*

De concentratie stijgt door krachtige CYP3A4-remmers, zoals macrolide antibiotica en -azolen, proteaseremmers, cimetidine en grapefruitsap.

#### *Overige interacties*

Bij combinatie met fenelzine, tranylcypromine, SSRI's, venlafaxine, vortioxetine of duloxetine kan serotonerge toxiciteit optreden.

Gelijktijdig gebruik van alcohol of andere centraal depressieve stoffen (zoals andere opioïden, anesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica, sedativa, anticholinergica en anti-epileptica zoals pregabaline en gabapentine) kan de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken (meer kans op ademhalingsdepressie, versterkte sedering). Bij gelijktijdig gebruik van sommige morfinomimetica (fentanyl, methadon, oxycodon, pethidine en tramadol) met MAO-remmers neemt de kans op een serotonerg syndroom toe; daarom wordt gebruik van een morfinomimeticum afgeraden tijdens of binnen 2 weken na behandeling met een MAO-remmer.(1,2)

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

### Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Niet bekend.

## Farmacokinetiek

Oxycodon is een agonist voor de  $\mu$ -,  $\kappa$ - en  $\delta$ -receptor met een analgetische, anxiolytische, antitussieve en sedatieve werking. Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot N-desmethylmetaboliet noroxycodon door CYP3A4 en in de O-desmethylmetaboliet oxymorfon door CYP2D6. De halfwaardetijd is ongeveer 3 uur (capsule/tablet), 3,5 uur (injectievloeistof) en 4-8 uur (tablet met gereguleerde afgifte).(1,2)

Oxycodon wordt voor 10% ongewijzigd uitgescheiden door de nieren.(7)

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

Bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd  $76 \pm 5$  jaar) is in een studie bij oxycodon (0,05 mg/kg intraveneuze infusie gedurende 15 min) de halfwaardetijd aangetoond:  $3,1 \pm 1,3$  (range 1,1-4,8) uur en van morfine:  $2,7 \pm 3,6$  (range 0,8-11,6) uur. Het distributievolume was voor oxycodon  $277 \pm 187$  L en morfine  $243 \pm 256$  L en de klaring was respectievelijk  $1206 \pm 546$  en  $1748 \pm 623$  ml/min.(15)

Oxycodon (5 mg, intraveneus) is vergeleken bij diverse leeftijdsgroepen, waaronder de leeftijdsgroep 70-90 jaar. De farmacokinetiek van oxycodon bleek leeftijdsafhankelijk. In de oudste leeftijdsgroep (70-90 jaar) was de gemiddelde AUC 80% groter ( $p < 0,001$ ) en de totale CL was 34% lager ( $p < 0,05$ ) vergeleken met de jongste groep (20-40 jaar).(16)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Niet bekend.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Oxycodon is een sterk werkzame stof waardoor bij overdosering snel bijwerkingen optreden. Titratie van de dosering op geleide van effect en bijwerkingen is daarom van groot belang.(1,2)

**Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

In het algemeen zijn er geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten zonder nier- of leverproblemen.(1)

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

U moet extra voorzichtig zijn met dit middel als u op leeftijd of verzwakt bent.(1)

**Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter: [oxycodon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas: [oxycodon](#).
3. [Off-label rapport RIVM 2017](#).
4. Ephor geneesmiddelenrapport: [Opioiden](#)
5. Ojik van A, Jansen PAF, Brouwers JRB and Roon van EN. Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids. *Drugs & Aging*. 2012; 29 (8): 615-625.
6. Brouwers, JRB, van Ojik, Annette AL, van Roon EN, Jansen PAF. Authors' Reply to Pergolizzi: "Treatment of Chronic Pain in Older People: Evidence Based Choice of Strong Acting Opioids" *Drugs & Aging*. 2012; 29(12):997-998.
7. Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, et al. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet*. 2019; Jun;58(6):705-725.
8. [Stop criteria](#).
9. Kopecky EA, Vaughn B, Lagasse S, et al., Tolerability, Safety, and Effectiveness of Oxycodone DETERx in Elderly Patients >65 Years of Age with Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Drugs & Aging*. 2017; 34:603–613.
10. Lange B., Sohns M., Tempero J., et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2018; 34(12)2113-2123.
11. Guerriero F, Roberto A, Greco MT, et al. Long-term efficacy and safety of oxycodone–naloxone prolonged release in geriatric patients with moderate-to-severe chronic noncancer pain: a 52-week open-label extension phase study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10 1515–1523.



12. Kim JH, Kim JY, Lee N, et al. The impact of drug interactions on adverse effects of oral oxycodone in male geriatric patients. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 00:1-7.
13. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice.* 2008; 8(4): 287-313.
14. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996; Sep; 12 (3): 182-9.
15. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R. Elimination of intravenous oxycodone in the elderly. A pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups. *Drugs & Aging.* 2011; 28:41-50.
16. Villesen HH, Banning AM, Petersen RH, Weinelt S, Poulsen JB, Hansen SH, Christrup LL. Pharmacokinetics of morphine and oxycodone following intravenous administration in elderly patients. *Ther Clin Risk Man.* 2007;3(5):961-967.
17. Vorsanger G, Xiang J, Biondi D, et al. Post hoc analyses of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients. *Pain Res Manage* 2011;16(4):245-251.