

Läkemedel: Vioxx akut (rofecoxib)
Företag: MSD
Godkänt för försäljning: 2002-01-25
Indraget från marknaden: 2004-10-01



Vioxxakut borttaget från marknaden 041001 på grund av ökad risk för stroke och hjärtinfarkt vid långtidsbehandling.

Vioxxakut är dyrare men inte säkert lika bra som ibuprofen vid akut smärta

Sammanfattning

Vioxx akut (rofecoxib) är en selektiv hämmare av cyklooxygenas-2 (cox 2) med indikationen symptomlindring vid akuta smärttillstånd och vid smärta orsakad av primär dysmenorré.

Rofecoxib har i flera studier på patienter med postoperativ smärta haft en bättre smärthämmande effekt än placebo [1]. I de flesta jämförande studierna har rofecoxib även medfört en även lägre opioidförbrukning än placebo. Efter prostatektomi medförde dock rofecoxib varken bättre smärtlindring eller minskad morfinförbrukning jämfört med placebo.

Den smärthämmande effekten av rofecoxib har endast i liten utsträckning jämförts med oselektiva cox-hämmare, det vill säga NSAID-preparat. Den maximala smärthämmande effekten efter utdragning av visdomständer som kan uppnås med en dos rofecoxib är jämförbar med ibuprofen 400 mg. I en studie på barn som tonsillektomerades var behovet av extra smärtlindring i rofecoxibgruppen (max 25 mg) högre än i ibuprofengruppen (max 200 mg).

Med avseende på postoperativ blödning borde rofecoxib ha en fördel jämfört med NSAID, eftersom tromboxansyntesen inte hämmas. Den postoperativa blödningen hos patienter som behandlades med rofecoxib skiljde sig inte från placebo.

För att kunna bedöma fördelen med avseende på postoperativ blödning jämfört med NSAID i ekvipotenta doser, vore det bra med jämförande studier. Endast en studie på barn som tonsillektomerades redovisar sådan jämförelse. I denna studie noterades ingen skillnad i blödning mellan gruppen som behandlades med rofecoxib och den ibuprofen behandlade gruppen.

För att motivera ett pris för Vioxxakut som är nästan tre gånger högre än motsvarande förbrukning av ibuprofen borde en dokumenterad fördel för Vioxxakut jämfört med alternativen kunna presenteras. En jämförelse av incidensen och omfattningen av postoperativ blödning med ekvianalgetiska doser av till exempel ibuprofen eller diklofenak hos vuxna skulle vara av stort värde i detta avseende.

Bakgrund

Vioxxakut innehåller rofecoxib, en selektiv cox 2-hämmare som även används för symptomatisk lindring av smärta vid artros eller reumatoid artrit och då säljs under namnet Vioxx. Sedan den 25 januari 2002 har detta preparat även indikationen: symptomlindring vid akuta smärttillstånd, symptomlindring vid smärta orsakad av primär dysmenorré.

Oselektiva cyklooxygenashämmare, det vill säga NSAID-preparat (till exempel ibuprofen och diklofenak), hämmar effektivt tillverkningen av prostaglandiner och har i ett antal studier visat sig ha en god smärthämmande effekt vid postoperativ smärta [2]. Såväl en hämning av prostaglandinsyntesen i ryggmärgens bakhorn som i periferin (inducerbart cox 2) anses bidra till den analgetiska effekten av NSAID-preparat. I ryggmärgens dorsalthorn förekommer cox 1 i gliaceller och neuronalt cox 2 [3]. Dessa isoenzymer kan syntetisera prostaglandiner som sedan bidrar till att potentiera den spinala smärtsignaleringen. Om den smärthämmande effekten av NSAID preparat enbart beror på hämningen av cox 2, borde rofecoxib ha samma analgetiska effekt som NSAID.

NSAID kan öka risken för blödning genom att hämma den cox 1-beroende syntesen av tromboxan i trombocyterna. I likhet med andra cox 2-hämmare hindrar rofecoxib inte tromboxansyntesen i trombocyter, vilket bör resultera i en lägre blödningsrisk än för NSAID preparat. Man har dock använt NSAID (till exempel ibuprofen eller diklofenak) som postoperativ smärtlindring i mycket stor utsträckning [2].

Flera metaanalyser av placebokontrollerade studier antyder dock att NSAID, givet som postoperativ smärtlindring efter tonsillektomi, inte ökar risken för blödning jämfört med placebo [4,5,6]. En ökad risk för sekundärblödning efter tonsillektomi har dock noterats i retrospektiv studie på tonsillektomipatienter [7].

Risken för postoperativ blödning efter höftledsplastik ökar om NSAID administreras preoperativt [8,9]. Huruvida alla NSAID har samma risk för blödning är inte helt klarlagt. I en studie på patienter som erhöll en höftledsplastik påverkade diklofenak varken den postoperativa blödningen eller blödningsparametrar (blödningstid) [10].

Risken för NSAID ulösta ulcus anses vara beroende av en hämning av cox 1 som syntetiserar prostaglandiner som i sin tur skyddar magsäcksslemhinnan. Vid korttids-användning och med doser som används för uppnå en analgetisk effekt är dock denna biverkan mycket ovanlig [11].

Farmakologiska data

Rofecoxib utövar sin effekt genom att hämma aktiviteten av cox 2. En hämning av cox 2 i såväl perifer vävnad, som i ryggmärgens dorsalthorn, medför en minskad syntes av prostaglandiner, vilket resulterar i en minskad smärtsignalering.

Rofecoxib har 35 gånger högre selektivitet för cox 2 än för cox 1. Rofecoxib påverkar inte den cox 1-medierade syntesen av tromboxan i trombocyter.

Farmakokinetik

Absorption

Vid peroral tillförsel absorberas rofecoxib väl vid de rekommenderade doserna 25 och 50 mg. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är cirka 93 procent och påverkas inte av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka två till fyra timmar hos fastande vuxna [12].

Distribution

Rofecoxib är till cirka 85 procent bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 1,55 l/kg [12].

Metabolism

Rofecoxib metaboliseras i hög grad och cirka en procent av en dos återfinns i urin som oförändrad moderssubstans. Den huvudsakliga metabolismvägen är hepatisk reduktion till cis- och trans-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror). Sex metaboliter, som antingen saknar effekt på Cox eller som har mycket svag effekt som Cox 2-hämmare har identifierats hos människa. Huvudmetaboliter i urinen är cis- och trans-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) (56 %) samt 5-hydroxi-glukuronid-metaboliten (9 %) [12].

Klinisk prövning

Den smärthämmande effekten eller opioidförbrukningen av rofecoxib har studerats i samband med olika operativa ingrepp (tabell 1).

Utdragning av visdomständer

Med avseende på smärtlindring efter utdragning av visdomständer har rofecoxib 50 mg en bättre effekt än placebo eller celecoxib (Celebra) 200 mg [13,14]. Effekten av rofecoxib 50 mg är dock densamma som för ibuprofen 400 mg [13]. I motsats till ibuprofen, där doser över 400 mg kan medföra en ytterligare smärtlindring [2], resulterar supramaximala doser av rofecoxib (500 mg) inte i någon ökad analgetisk effekt jämfört med rofecoxib 50 mg [15].

En jämförande studie hävdar att rofecoxib 50 mg har en bättre effekt än diklofenak 50 mg x 3 [16]. Informationsvärdet av denna studie är dock lågt eftersom man valde att jämföra rofecoxib med en slow-release beredning av diklofenak. Detta resulterar i att patienterna som randomiserades till diklofenak inte nådde effektiva plasmakoncentrationer av diklofenak under de första 3 timmarna. En jämförelse med snabbverkande diklofenak-kalium hade varit mera relevant. Med avseende på biverkningar förelåg inga signifikanta skillnader mellan patienterna som erhölet rofecoxib, ibuprofen, diklofenak eller placebo.

Tabell 1. Kliniska prövningar av Vioxxakut.	
Utdragning av visdomständer [13, 14, 15, 16, 17]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg = ibuprofen 400 mg Rofecoxib 50 mg > diklofenak – entero 50 mg x 3 Rofecoxib 50 mg > placebo
Ryggkirurgi med spinal fusion [18]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg > placebo <u>Morfinförbrukning</u> Rofecoxib 50 mg < placebo
Diskkirurgi [19]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib = placebo <u>Morfinförbrukning</u> Rofecoxib < placebo
Artroskopisk meniskoperation [20]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg före op > rofecoxib 50 mg post- op > placebo
Ortopedkirurgi [21]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg = Naproxen 550 mg > Placebo
Prostatektomi, [22]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg = placebo <u>Morfinförbrukning</u> Rofecoxib 50 mg = placebo
ÖNH-kirurgi [23]	<u>Opioidförbrukning</u> Rofecoxib 50 mg < celecoxib 200 mg < paracetamol < placebo
Nässeptum, bihålekirurgi [24]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib > Placebo <u>Opioidförbrukning</u> Rofecoxib < Placebo
Tonsillektomi – barn [25]	<u>Behov av postoperativ smärtlindring</u> Rofecoxib 0,625 mg/kg (max 25 mg) + paracetamol > ibuprofen 5 mg/kg (max 200 mg) + paracetamol <u>Blödning</u> <u>Rofecoxib + paracetamol = ibuprofen + paracetamol</u>
Dysmenorré [26]	<u>Smärtlindring</u> Rofecoxib 50 mg + 25 mg = rofecoxib 25 mg + 25 mg : naproxen 550 mg + 550 mg

Ryggkirurgi med spinal fusion

I en randomiserad studie på 60 patienter som genomgick elektiv lumbal laminektomi [18] medförde preoperativ tillförsel av rofecoxib 50 mg att morfinförbrukningen under det första postoperativa dygnet minskade från 117 ± 13 (medel; SD) mg i placebogrupper till 71 ± 7 . Under samma period minskade smärtskattningen på en 10 gradig skala från $4,3 \pm 1$ (medel; SD) till $2,9 \pm 1$ i placebogrupper och från $3,5 \pm 1,1$ till $2,6 \pm 1,1$ i rofecoxib gruppen.

I samma studie studerade även effekten av celecoxib 200 mg. Under de första fyra timmarna hade denna dos av celecoxib samma effekt på morfinförbrukning och smärtskattning som rofecoxib. Den låga doseringen i kombination med den något kortare halveringstiden för celecoxib resulterade dock i att effekten av celecoxib avtar under dygnet.

Diskkirurgi

61 patienter som opererades med lateral lumbar disketomi randomiserades till 2 x 50 mg rofecoxib eller placebo preoperativt [19]. Morfinförbrukningen (i.v.) i placebogruppen ($7,9 \pm 5,8$ mg; medel \pm SEM) var statistiskt signifikanta skild från i rofecoxibgruppen ($5,0 \pm 4,0$ mg). Med avseende på smärtintensitet (på 10 gradig VAS) förelåg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna: $4,7 \pm 4,1$ i placebogruppen och $3,1 \pm 3,4$ i rofecoxibgruppen. Rofecoxibtillförsel påverkade inte tiden till första postoperativa analgetika tillförsel eller tiden på uppvakningsavdelningen.

Artroskopisk meniskoperation

I en randomiserad studie på 60 patienter som genomgick artroskopisk meniskkirurgi jämfördes den smärtlindrande effekten av rofecoxib 50 mg givet före eller efter ingreppet med effekten av placebo [20]. Smärtintensiteten skattades på en 11 gradig skala en, två och 24 timmar efter ingreppet. Vid alla dessa tidpunkter var skattningen av rörelseutlöst smärta signifikant lägre i gruppen som förbehandlades med rofecoxib än i gruppen som erhöll rofecoxib efter ingreppet och kontrollgruppen.

Ortopedkirurgi

I en randomiserad studie på 218 ortopedkirurgiska patienter (knäplastik, höftplastik och frakturkirurgi) jämfördes effekten av en engångsdos rofecoxib 50 mg med naproxen 550 mg och placebo [21]. Den smärtlindrande effekten av rofecoxib var bättre än placebo och jämförbar med naproxen. Med avseende på biverkningar förelåg ingen skillnad mellan grupperna. Studien fortsatte, men då erhöll naproxengruppen endast placebo under dag 2-5.

Prostatektomi

I en prospektiv jämförande studie på patienter som prostatekomerades jämfördes såväl morfinförbrukningen som smärtskattningen med VAS mellan patienter som erhöll 50 mg rofecoxib (n=15) eller placebo (n=15) en timme före påbörjad operation. Patienter som hade erhållit rofecoxib rapporterade samma smärtintensitet som placebobehandlade patienter under det första postoperativa dygnet. Rofecoxib medförde ingen minskad morfinförbrukning jämfört med placebo [22].

Öron-näsa-hals kirurgi

I en randomiserad studie på 240 patienter som genomgick kirurgiska ingrepp i nässinus, öron, larynx eller farynx jämfördes effekten av rofecoxib 50 mg med celecoxib 200 mg, paracetamol 2 g och C-vitamin 500 mg (placebo) [23].

Den primära effektvariabeln var förbrukning av fentanyl under vistelsen i "post-anesthesia care unit". Om smärtan skattades som > 3 på en 11 gradig verbal skala administrerades i.v. fentanyl som 25 μ g bolus med 30 minuters intervall tills smärtfrihet uppnåddes. Patienterna erhöll "rescue" behandling (fentanyl eller oxykodon i kombination med paracetamol). Dessutom skattade patienterna tillfredsställelse med smärtlindringen under det första dygnet efter ingreppet.

De patienter som hade erhållit rofecoxib hade en signifikant lägre fentanylförbrukning (45 ± 60 ; medel \pm SD) jämfört med patienter som erhöll paracetamol (114 ± 90), celecoxib (78 ± 80) eller placebo (112 ± 64). Även patienttillfredsställelsen med den postoperativa smärtlindringen skattades som bättre av patienterna som erhöll rofecoxib (97 ± 5) jämfört med patienter som erhöll paracetamol (88 ± 15), celecoxib (93 ± 10) eller placebo (83 ± 15).

En randomiserad studie på 60 patienter som genomgick elektiv kirurgi av nässeptum eller av näsans bihålor jämförde effekten av rofecoxib 50 mg med placebo givet en timme före operationen [24]. Rofecoxib tillförseln medförde såväl en bättre smärtlindring under som efter operationen. Behandling med rofecoxib medförde dessutom att förbrukningen av fentanyl minskade från $153 \pm 38 \mu\text{g}$ i placebogrupper till $75 \pm 29 \mu\text{g}$.

Tonsillektomi på barn

I en randomiserad studie på 98 barn (3-15 år) utvalda för elektiv tonsillektomi eller adenotonsillektomi jämfördes effekten av paracetamol 20 mg/kg och placebo, paracetamol 20 mg/kg i kombination med rofecoxib 0,625 mg/kg (max 25 mg) eller i kombination med ibuprofen 5 mg/kg (max 200 mg) givet efter operationen [25].

Den primära effekt variabeln var behovet av postoperativ smärtlindring. Sekundära variabler var intraoperativ blodförlust, tid till första postoperativ analgesi, ouch pain score (en skala som baseras på bilder med ansikten som uttrycker olika grad av smärta).

Andelen patienter i behov av tilläggs smärtlindring var signifikant lägre i gruppen som hade erhållit ibuprofen (43 %) än i rofecoxib (68 %) eller placebogrupper (72 %). Med avseende på blödning förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Primärblödning registrerades hos 5,5 procent (1/18) av placebogrupper, 2,5 procent (1/40) av rofecoxibgruppen och hos 5 procent (2/40) i ibuprofen gruppen. Sekundärblödning (dvs. blödning efter avslutad operation) noterades hos 11 procent (2/18) i placebogrupper, hos 7,5 procent (3/40) i rofecoxibgruppen och i hos 2,5 procent (1/40) i ibuprofengruppen .

Dysmenorré

Förutom vid dessa kirurgiska ingrepp har rofecoxib undersökts vid dysmenorré. I en dubbel blind, randomiserad och placebokontrollerad cross-over studie på 127 kvinnor med smärtsam menstruation jämfördes rofecoxib 50 mg + 25 mg (vid behov), rofecoxib 25 mg + 25 mg (vid behov), naproxen 550 mg + 550 mg (vid behov) med placebo [26]. Med avseende på effekt, dvs. smärtlindring under de första 12 timmarna, var alla aktiva behandlingar likvärdiga och effektivare än placebo. Med avseende på biverkningar förelåg ingen skillnad mellan grupperna.

Biverkningar

Enlig SPC. Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i en incidens högre än 1 procent och högre än placebo hos patienter behandlade med rofecoxib 50 mg eller 25 mg i 1 till 5 dagar [12].

Vanliga (1/10 - 1/100): Yrsel, svettning (hidros), diarré, dyspepsi.

I kliniska studier av artros och reumatoid artrit förelåg följande läkemedelsrelaterade biverkningar i högre incidens än placebo.

Vanliga biverkningar (1/10- 1/100):

Ödem/vätskeretention, sänkning av hematokrit, hypertoni, huvudvärk, yrsel, magont, halsbränna, epigastrisk obehagskänsla, diarré, illamående, dyspepsi, klåda, förhöjda ALAT och ASAT.

Mindre vanlig biverkningar (1/100 – 1/1000)

Bröstmärta, dyspné, asteni/trötthet, förhöjda värden för alkaliska fosfataser; förhöjda levervärden och serumkreatininvärden samt proteinuri, tinnitus, bukspänning, obstipation, orala sår, kräkningar, symptom på gasbildning, sura uppstötningar, hudutslag, atopisk dermatit, muskelkramper.

Interaktioner**Farmakodynamiska interaktioner**

Kombinationen rofecoxib och warfarin kan medföra en ökning av INR. Rofecoxib kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare. I likhet med NSAID kan man även räkna med att den antihypertensiva effekten av beta-blockerare och diuretika motverkas av rofecoxib. Samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och NSAID kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när rofecoxib och något av dessa läkemedel kombineras. [12]

Farmakokinetiska interaktioner**Effekten av rofecoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel [12]**

I liket med NSAID kan rofecoxib medföra en ökad plasmakoncentration av litium.

Rofecoxib kan medföra en ökning av metotrexatkoncentrationen. Adekvat monitorering av metotrexat-relaterad toxicitet bör övervägas när rofecoxib och metotrexat ges samtidigt. Ingen interaktion med digoxin har observerats. Patienter som löper hög risk att drabbas av digoxinförgiftning bör övervakas när rofecoxib och digoxin administreras samtidigt.

Rofecoxib kan ge en svag hämning av CYP 1A2, vilket innebär att plasmakoncentrationen av till exempel amitriptylin, takrin, zileuton och teofyllin kan förväntas öka vid kombination.

Rofecoxib kan inducera intestinal CYP 3A4-aktivitet, vilket kan medföra att nedbrytningen av till exempel midazolam ökar.

I interaktionsstudier hade rofecoxib inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för prednison/prednisolon eller perorala antikonceptionsmedel (etinylöstradiol/noretisteron 35/1).

Baserat på *in vitro* studier förväntas inte rofecoxib hämma cytokrom P450 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1. Dock saknas *in vivo* data.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för rofecoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för rofecoxib är reduktion vilket ger *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror). I frånvaro av potenta cytokrom P450 (CYP) inducerare, är CYP-katalyserad metabolism inte den dominerande metaboliseringsvägen för rofecoxib.

Samtidig tillförsel av rofecoxib och rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, kan medföra en cirka 50 procentig minskning av plasmakoncentrationerna av rofecoxib. Därför bör den högsta rekommenderade dosen för varje indikation övervägas när rofecoxib ges samtidigt med potenta inducerare av metabolism i levern.

Tillförsel av ketokonazol (en potent hämmare av CYP 3A4) påverkade inte farmakokinetiken för rofecoxib. Cimetidin och antacida hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för rofecoxib.

Graviditet

I likhet med andra läkemedel som inhiberar cox 2, rekommenderas inte rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida.

Användning av rofecoxib hos gravida kvinnor har inte studerats i adekvata och välkontrollerade kliniska studier och därför bör rofecoxib inte användas under graviditetens två första trimestrar. I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, är användning av rofecoxib kontraindicerat under graviditetens sista trimester då det kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus.

Amning

Det är okänt om rofecoxib utsöndras i modersmjölk (rofecoxib utsöndras i råttmjölk). Kvinnor som använder rofecoxib bör inte amma.

Carl-Olav Stiller
Docent

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

Publicerat på Janus webb 2004-11-12 (ersätter tidigare version publicerad i mars 2004)

Referenser

1. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2002;2(1):4.
2. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software
3. Maihofner C, Probst-Cousin S, Bergmann M, Neuhuber W, Neundorfer B, Heuss D. Expression and localization of cyclooxygenase-1 and -2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2003;18:1527-34.
4. Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:1086-9.
5. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology*. 2003;98:1497-502
6. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003;96:68-77.
7. Smith I, Wilde A. Secondary tonsillectomy haemorrhage and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Laryngol Otol*. 1999;113:28-30.

8. Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993;8:607-10.
9. Bugter ML, Dirksen R, Jhamandas K, Slappendel R, Weber EW, Milne B. Prior ibuprofen exposure does not augment opioid drug potency or modify opioid requirements for pain inhibition in total hip surgery. *Can J Anaesth*. 2003;50:445-9.
10. Laitinen J, Nuutinen LS, Puranen J, Ranta P, Salomaki T. Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, on haemostasis in patients undergoing total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:486-9.
11. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G, Jage J, Pocock S, Velo G, Langman MJ, Bianchi PG, Samama MM, Heitlinger E; POINT Investigators. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002;88:227-33
12. Läkemedelsverket. Produktresumé för Vioxxakut.
13. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999;21:1653-63.
14. Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. *Clin Ther* 2002;24:1549-60.
15. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:336-47.
16. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB, McAvoy M, Mockoviak SH et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002;24:490-503.
17. Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001;23:1446-55.
18. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;9:1221-5.
19. Bekker A, Cooper PR, Frempong-Boadu A, Babu R, Errico T, Lebovits A. Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2002;50:1053-7 DISCUSSION 105.
20. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94:55-9.
21. Reicin A, Brown J, Jove M, deAndrade JR, Bourne M, Krupa D et al. Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 2001;30:40-8.
22. Huang JJ, Taguchi A, Hsu H, Andriole GL, Kurz A. Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 2001;13:94-7.
23. Watcha MF, Issioui T, Klein KW, White PF. Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2003;96(4):987-94

24. Turan A, Emet S, Karamanlioglu B, Memis D, Turan N, Pamukcu Z. Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1308-11.
25. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88:72-7.
26. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1999;94:504-8.

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak, beskriver avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, olika nya läkemedel. Texterna bygger på värdering av tillgänglig dokumentation. Läksaks expertgrupper kompletterar med bedömningar av läkemedlens kliniska värde. Koordinator för tjänsten är specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner (birgitta.wikner@ks.se).