

Registration  
SOR/2009-119 April 23, 2009

FOOD AND DRUGS ACT

**Regulations Amending the Food and Drug Regulations (1584 — Schedule F)**

P.C. 2009-585 April 23, 2009

Her Excellency the Governor General in Council, on the recommendation of the Minister of Health, pursuant to subsection 30(1)<sup>a</sup> of the *Food and Drugs Act*<sup>b</sup>, hereby makes the annexed *Regulations Amending the Food and Drug Regulations (1584 — Schedule F)*.

**REGULATIONS AMENDING THE FOOD AND DRUG REGULATIONS (1584 — SCHEDULE F)**

**AMENDMENT**

**1. The reference to Naproxen and its salts**  
*Naproxène et ses sels*  
in Part I of Schedule F to the *Food and Drug Regulations*<sup>1</sup> is replaced by the following:

Naproxen and its salts, except when sold for oral use with a daily dosage of 440 mg  
*Naproxène et ses sels, sauf lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg*

**COMING INTO FORCE**

**2. These Regulations come into force on the day on which they are registered.**

**REGULATORY IMPACT ANALYSIS STATEMENT**

*(This statement is not part of the Regulations.)*

**Issue and objectives**

This amendment to Part I of Schedule F to the *Food and Drug Regulations* provides an exemption to allow nonprescription status for naproxen and its salts when sold for oral use with a daily dose of 440 mg.

Naproxen and its salts is currently in Schedule F to the *Food and Drug Regulations* without any qualifying phrases or exceptions and is therefore currently available by prescription only.

Schedule F is a list of medicinal ingredients, the sale of which is controlled under sections C.01.041 to C.01.049 of the *Food and Drug Regulations*. Part I of Schedule F lists ingredients that

<sup>a</sup> S.C. 2005, c. 42, s. 2  
<sup>b</sup> R.S., c. F-27  
<sup>1</sup> C.R.C., c. 870

Enregistrement  
DORS/2009-119 Le 23 avril 2009

LOI SUR LES ALIMENTS ET DROGUES

**Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1584 — annexe F)**

C.P. 2009-585 Le 23 avril 2009

Sur recommandation de la ministre de la Santé et en vertu du paragraphe 30(1)<sup>a</sup> de la *Loi sur les aliments et drogues*<sup>b</sup>, Son Excellence la Gouverneure générale en conseil prend le *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1584 — annexe F)*, ci-après.

**RÈGLEMENT MODIFIANT LE RÈGLEMENT SUR LES ALIMENTS ET DROGUES (1584 — ANNEXE F)**

**MODIFICATION**

**1. Dans la partie I de l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues**<sup>1</sup>, la mention  
**Naproxène et ses sels**  
*Naproxen and its salts*  
est remplacée par ce qui suit :

Naproxène et ses sels, sauf lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg  
*Naproxen and its salts, except when sold for oral use with a daily dosage of 440 mg*

**ENTRÉE EN VIGUEUR**

**2. Le présent règlement entre en vigueur à la date de son enregistrement.**

**RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE D'IMPACT DE LA RÉGLEMENTATION**

*(Ce résumé ne fait pas partie du Règlement.)*

**Question et objectifs**

La présente modification à la Partie I de l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit une exemption pour permettre le statut de médicament en vente libre pour le naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg.

Le naproxène et ses sels, qui figure actuellement à l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues*, n'est accompagné d'aucune mention explicative ni exception et n'est par conséquent actuellement vendu que sur ordonnance.

L'annexe F est une liste d'ingrédients médicinaux dont la vente est régie expressément par les articles C.01.041 à C.01.049 du *Règlement sur les aliments et drogues*. La partie I de l'annexe F

<sup>a</sup> L.C. 2005, ch. 42, art. 2  
<sup>b</sup> L.R., ch. F-27  
<sup>1</sup> C.R.C., ch. 870

require a prescription for human use and for veterinary use. Part II of Schedule F lists ingredients that require a prescription for human use, but do not require a prescription for veterinary use if so labelled or if in a form unsuitable for human use.

Drugs can only be sold in Canada once Health Canada has assessed them for safety, efficacy and quality as required by the *Food and Drugs Act* and the *Food and Drug Regulations*.

### **Description and rationale**

Health Canada's Drug Schedule Status Committee (Committee) recommends prescription status or exemption from prescription status for medicinal ingredients on the basis of an assessment of the medicinal ingredient against a set of established and publicly available factors. These factors include, but are not limited to, toxicity, pharmacological properties and therapeutic uses of the medicinal ingredients.

The Committee recommended that naproxen and its salts when sold for oral use with a daily dose of 440 mg be accorded non-prescription status because, when assessed against the factors for listing in Schedule F, none of the factors supported prescription status for oral use at that dose. All other strengths and dosage forms of naproxen and its salts will still require a prescription in order to be sold.

When a Schedule F listing is modified or deleted to afford a medicinal ingredient nonprescription status, a manufacturer can sell a nonprescription drug product that contains the medicinal ingredient only upon final approval of the regulatory amendment that modifies or deletes the wording of a medicinal ingredient listed in Schedule F and its publication in the *Canada Gazette*, Part II.

Naproxen and its salts is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that is used to treat inflammation and pain. Naproxen and naproxen sodium, a naproxen salt, have been available as prescription drugs in Canada since 1975 and 1980, respectively.

Naproxen and its salts as a nonprescription drug will have indications for use that are amenable to self-diagnosis, self-treatment and self-monitoring. These indications for use include symptomatic treatment of headache, toothache, muscular ache, backache, pain or stiffness of arthritic conditions, menstrual pain, minor aches and pain associated with the common cold and pain due to minor surgery, dental extractions and muscle sprains as well as for fever reduction. The recommended nonprescription daily dose is 440 mg. The duration of use should not exceed five days of continuous treatment without consulting a practitioner.

Naproxen sodium was approved for nonprescription use in the United States in 1994 and, subsequently, in 33 other countries. Nonprescription status is currently under review in four additional countries, including Canada. Naproxen sodium has a wide margin of safety. Postmarketing experience has shown that a 440 mg daily dose is not associated with significant adverse effects. There are no dose-related or age-related adverse effects, no unidentified special populations at risk and no clinically significant drug or

énumère les ingrédients qui doivent faire l'objet d'une ordonnance pour un usage humain et pour un usage vétérinaire. La partie II de l'annexe F énumère les ingrédients qui doivent faire l'objet d'une ordonnance pour un usage humain, mais non pour un usage vétérinaire, si l'étiquette prévoit un tel usage ou si la forme ne convient pas aux humains.

Les médicaments ne peuvent être vendus au Canada qu'après l'évaluation par Santé Canada de leur innocuité, de leur efficacité et de leur qualité, tel que requis par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*.

### **Description et justification**

Un comité de Santé Canada, le Comité chargé d'examiner le statut de l'annexe de médicaments, recommande le statut de vendu sur ordonnance ou d'exemption du statut de vendu sur ordonnance pour les ingrédients médicinaux sur la base de l'évaluation de l'ingrédient médicinal contre un ensemble de facteurs établis et rendus publics. Ces facteurs incluent entre autres la toxicité, les propriétés pharmacologiques et les usages thérapeutiques des ingrédients médicinaux.

Le Comité recommande que le statut de vente libre soit accordé au naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg parce que lorsque évalué contre un ensemble de facteurs pour inscription à l'annexe F, aucun des facteurs ne supportait le statut de vendu sur ordonnance pour usage oral à cette dose. Toutes les autres concentrations et formes dosifiées vont toujours requérir une ordonnance pour être vendues.

Lorsqu'une inscription à l'annexe F est modifiée ou enlevée pour permettre le statut de vente sans ordonnance pour un ingrédient médicinal, le fabricant peut vendre un médicament en vente libre seulement lorsque le produit qui contient l'ingrédient médicinal vendu seulement à la suite de l'approbation finale de la modification réglementaire, qui modifie ou enlève le libellé de l'ingrédient médicinal énuméré à l'annexe F et à sa publication dans la Partie II de la *Gazette du Canada*.

Le naproxène et ses sels est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur. Le naproxène et le naproxène sodique, un sel du naproxène, sont disponibles comme médicaments vendus sur ordonnance au Canada depuis 1975 et 1980, respectivement.

Le naproxène et ses sels comme médicament en vente libre sera indiqué pour l'auto-diagnostic, l'auto-traitement et l'auto-surveillance. Ces indications comprennent notamment le traitement symptomatique des céphalées, des douleurs dentaires, des douleurs musculaires, des douleurs lombaires, des douleurs ou des raideurs associées à l'arthrite, des douleurs menstruelles, des douleurs mineures associées au rhume, des douleurs consécutives à des chirurgies mineures, à des extractions dentaires et à des entorses musculaires, ainsi que l'apaisement de la fièvre. La dose quotidienne recommandée en vente libre est de 440 mg. La durée d'utilisation continue ne devrait pas dépasser cinq jours en l'absence de l'avis d'un praticien.

La vente sans ordonnance du naproxène sodique a été autorisée aux États-Unis en 1994 et dans 33 autres pays par la suite. Le statut de produit en vente libre de ce médicament est actuellement à l'examen dans quatre autres pays, dont le Canada. Le naproxène sodique a une large marge d'innocuité. L'expérience post-commercialisation du médicament a en effet démontré qu'une dose quotidienne de 440 mg n'était associée à aucun effet indésirable significatif. Il n'existe par ailleurs aucun effet indésirable lié

food interactions. In addition to its large safety margin, side effects associated with the use of a daily 440 mg dose are minor and transient in nature, with incidence and severity being equivalent to that observed in placebo-treated groups in clinical trials.

The availability of nonprescription naproxen and its salts when sold for oral use with a daily dose of 440 mg will provide a treatment option for pain and fever.

The expected benefits and costs of this regulatory amendment on public health care plans are listed below:

1. The availability of naproxen and its salts when sold for oral use with a daily dose of 440 mg as a nonprescription product will provide consumers with more convenient access to this treatment for pain and fever.
2. Product labels will be required to include directions for use and applicable cautionary statements. This will help to provide information to the public about the product's safe and proper use.
3. The public will be required to pay directly for the product as products which do not require a prescription are not usually covered by drug insurance plans.

There is no anticipated cost for privately funded drug benefit plans since most do not cover the cost of nonprescription drugs.

There is no anticipated cost to provincial drug benefit plans since most do not cover the cost of nonprescription drugs.

### **Consultation**

Direct notice of this regulatory proposal was provided to external stakeholders, including provincial and territorial Ministries of Health, medical and pharmacy licensing bodies, and industry, consumer and professional associations on March 5, 2008 with a 75-day comment period. This initiative was published as a Notice of Intent in the *Canada Gazette*, Part I, on March 1, 2008. It was also posted on the Health Canada Web site and the *Consulting With Canadians* Web site. The process for this consultation with stakeholders is described in the Memorandum of Understanding (MOU) to streamline regulatory amendments to Schedule F. The MOU, signed by Health Canada, the Privy Council Office and the Department of International Trade on February 22, 2005, is posted on the Health Canada Web site.

Comments were received from 13 respondents. Two respondents asked questions about the status of the product being switched and direct responses were provided to these two stakeholders. Comments received from the remaining respondents are addressed below.

à la dose ou à l'âge, aucune population particulière non identifiée ne présente de risque et aucune interaction avec un autre médicament ou avec des aliments ne s'est révélée cliniquement significative. En plus de sa large marge d'innocuité, les effets indésirables associés à l'utilisation d'une dose quotidienne de 440 mg sont mineurs et transitoires, et leur incidence de même que leur gravité sont équivalentes à celles observées dans les groupes traités à l'aide d'un placebo dans le cadre d'essais cliniques.

La vente sans ordonnance du naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg constituera une option de traitement pour la douleur et la fièvre.

Les avantages et les coûts attendus de cette modification réglementaire pour les régimes publics d'assurance-maladie sont énumérés ci-dessous :

1. La vente sans ordonnance du naproxène et ses sels, lorsque vendu pour administration par voie orale en dose quotidienne de 440 mg facilitera l'accès à ce traitement pour les consommateurs présentant de la douleur et de la fièvre.
2. L'étiquetage du produit devra comporter les instructions relatives à l'utilisation ainsi que les mises en garde applicables. Les membres du public seront ainsi informés quant à l'utilisation sécuritaire et adéquate du produit.
3. Les consommateurs devront assumer directement le coût du médicament dans la mesure où les produits qui ne nécessitent pas d'ordonnance ne sont habituellement couverts par aucun régime d'assurance-médicament.

Aucun coût n'est prévu pour les régimes privés d'assurance-médicament dans la mesure où la plupart de ces régimes ne couvrent pas les médicaments vendus sans ordonnance.

Aucun coût n'est prévu pour les régimes provinciaux d'assurance-médicament dans la mesure où la plupart de ces régimes ne couvrent pas les médicaments vendus sans ordonnance.

### **Consultation**

Les intervenants externes, dont les ministres provinciaux et territoriaux de la Santé, les organismes de réglementation professionnelle de la médecine et de la pharmacie de même que les associations d'industries, de consommateurs et de professionnels ont été avisés directement de ce projet de règlement le 5 mars 2008, et une période de 75 jours a été prévue pour la présentation des observations. Cette initiative a été publiée sous la forme d'un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada*, le 1<sup>er</sup> mars 2008. Elle a également été affichée sur le site Web de Santé Canada et sur le site Web « Consultation auprès des Canadiens ». Le processus relatif à cette consultation avec les intervenants est décrit dans le protocole d'entente (PE) visant à simplifier les modifications réglementaires à l'annexe F. Le PE, qui a été signé par Santé Canada, par le Bureau du Conseil privé et par le ministère des Affaires étrangères et du Commerce international le 22 février 2005 figure également sur le site Web de Santé Canada.

Treize répondants ont fait part de leurs commentaires. Deux d'entre eux ont cherché à en savoir plus sur le changement de statut du produit, et des réponses directes ont été fournies à ces deux intervenants. Les commentaires reçus des autres répondants sont examinés ci-après.

**Support the proposal**

The applicant for this proposal submitted one comment of support. Five other respondents expressed support for the proposed amendment. Their comments included the following:

- provides Canadians with another safe and effective option to better manage their pain,
- presents a benefit to consumers seeking pain relief with a long-lasting effect (i.e., a single dose of naproxen at 220 mg can last up to 12 hours, whereas other analgesics must be dosed every six hours),
- the experience of other countries where this product is already available without a prescription has shown that it is a safe and effective medication at this dose,
- a literature review shows that naproxen sodium used in over the counter doses for a short period has an acceptable safety profile.

**Oppose the proposal**

Two respondents expressed opposition to the proposed amendment. One respondent did not provide any comment or rationale for opposing the proposal while the other respondent raised specific issues. These issues are summarized below with Health Canada's responses:

1. Statements regarding the safety of naproxen sodium are inconsistent with Health Canada's own Guidance document, *Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*. These statements relate to naproxen's margin of safety, age related adverse effects and effects on special populations.

**Response:**

The Health Canada guidance document, *Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*, is intended for the preparation of product monographs (PMs) for **prescription** NSAID products and, while the format would be similar, the content provided in the guidance is not intended for use in preparing PMs for nonprescription NSAIDs. The warnings and precaution information described in the guidance are applicable only to prescription doses and indications for use as prescription products containing naproxen having a higher single (500 mg) and daily dose (1000 mg) than that proposed for nonprescription use (220 mg/tablet; maximum recommended daily dose 440 mg). Since the prescription dose of naproxen is more than twice the proposed maximum recommended dose for nonprescription use, the guidance's warning and precaution information do not necessarily apply to nonprescription doses or indications for use. In addition, prescription products are frequently prescribed for daily use over a prolonged period of time. The labelling of the nonprescription products containing naproxen and its salts will include appropriate warnings and precautions for the recommended dosage (440 mg/day) and length of use (5 days).

**En faveur de la proposition**

La personne qui a soumis cette proposition a présenté un commentaire en faveur de la proposition. Les cinq autres répondants ont exprimé leur appui à la modification proposée. Leurs commentaires étaient notamment les suivants :

- les Canadiens disposeront d'une autre option sécuritaire et efficace qui leur permettra de mieux prendre en charge la douleur;
- cette proposition offre un avantage pour les consommateurs cherchant à soulager leur douleur au moyen d'un médicament dont l'effet est de longue durée (c'est-à-dire l'effet d'une dose unique de 220 mg de naproxène peut durer jusqu'à 12 heures, alors que les autres analgésiques doivent être administrés toutes les six heures);
- les données provenant d'autres pays où ce produit est déjà offert sans ordonnance ont montré que cette dose était sécuritaire et efficace;
- d'après une revue des publications, l'utilisation du naproxène sodique pendant une courte période, à raison des doses auxquelles il est offert sans ordonnance, a un profil d'innocuité acceptable.

**En opposition à la proposition**

Deux répondants ont exprimé leur opposition à la modification proposée. L'un d'entre eux n'a fourni ni commentaire ni justification à l'appui de son opposition, tandis que l'autre répondant a soulevé des questions précises. Les questions sont résumées ci-après, suivies des réponses de Santé Canada :

1. Les déclarations concernant l'innocuité du naproxène sodique contredisent la propre ligne directrice de Santé Canada intitulée « *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* ». Ces déclarations se rapportent à la marge d'innocuité, aux effets indésirables liés à l'âge ainsi qu'aux effets du naproxène sur les populations particulières.

**Réponse :**

La ligne directrice de Santé Canada, *Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*, est destinée à la préparation des monographies de produits (MP) pour les AINS vendus **sur ordonnance**; malgré une présentation similaire, le contenu de la ligne directrice n'est pas prévue pour être utilisée dans la préparation des MP pour les AINS vendus sans ordonnance. L'information sur les mises en garde et les précautions décrites dans la ligne directrice ne sont applicables qu'aux posologies et aux indications de médicaments sur ordonnance, dans la mesure où la dose unique (500 mg) et quotidienne (1 000 mg) des produits sur ordonnance contenant du naproxène sont plus élevées que la dose proposée pour la vente sans ordonnance (220 mg/comprimé; dose quotidienne maximale recommandée de 440 mg). Dans la mesure où la dose de naproxène vendu sur ordonnance est deux fois plus élevée que la dose maximale recommandée et proposée pour la vente sans ordonnance, les mises en garde et les précautions de la ligne directrice ne s'appliquent pas nécessairement aux posologies et aux indications concernant la vente libre. De plus, les produits prescrits sur ordonnance sont fréquemment destinés à un usage quotidien pendant une longue période. L'étiquetage des produits en vente libre contenant le naproxène et ses sels comportera les mises en garde et les précautions adéquates concernant la posologie (440 mg/jour) et la durée de traitement (5 jours) recommandées.

2. The proposal contends that post-marketing experience has shown that 440 mg naproxen daily is not associated with significant adverse effects. However, in 2005, Health Canada's Expert Advisory Panel (EAP) on the Safety of COX-2 Selective NSAIDs stated that adverse event reporting was not useful for assessing the cardiovascular risks of anti-inflammatory drugs. It is not scientifically justified to conclude that post-marketing data confirms the safety of naproxen taken daily at a dose of 440 mg. Systematic, long-term controlled trials would be required to support such a conclusion.

**Response:**

The EAP qualified its statement regarding adverse event reporting by stating that it was not useful for assessing the cardiovascular risks of anti-inflammatory drugs because of the relatively high frequency of underlying cardiovascular disease in the patient population taking these drugs. When NSAIDs are prescribed for their anti-inflammatory action they are generally administered for a prolonged period of time and at higher doses than that proposed for naproxen and its salts as a non-prescription drug. The labelling for the nonprescription product includes a warning to consult a physician or pharmacist before taking naproxen and its salts if the consumer has or has had high blood pressure or heart disease or heart failure.

The 2004 withdrawal of rofecoxib, a COX-2 NSAID due to an increased risk of myocardial infarction (MI), has led to closer scrutiny of the cardiovascular (CV) risks of all NSAIDs. The Global Drug Safety Assessment report for cardiovascular events found no increased risk of MI and cerebrovascular events associated with naproxen use. A meta-analysis involving 138 randomized controlled trials (RCTs) examined the CV risk from COX-2 NSAIDs vs. traditional NSAIDs (e.g. naproxen, ibuprofen) or placebo. Naproxen exposures in these trials were at higher doses (1000 mg/day) and for a longer duration ( $\geq 4$  weeks) than the proposed non-prescription dose (440 mg/day) and duration (5 days). There was no increased risk of vascular events among naproxen users.

Similar findings were reported in two recent, well conducted meta-analyses of randomized (Kearney et al 2006, *British Medical Journal* 332:1302-8) and epidemiological (i.e. non-randomized; McGettigan et al 2006, *Journal of the American Medical Association* 296:1633-44) studies that examined the CV risks associated with exposure to NSAIDs. One analysis examined the risk of acute myocardial infarction (AMI) associated with NSAID exposure and reported no increased risk of AMI associated with naproxen in randomized clinical studies (0.98; 95% CI 0.87-1.11). Similarly for epidemiological (non-randomized) studies, there was no increased risk of serious cardiovascular events (e.g., AMI, sudden cardiovascular death) associated with naproxen use (0.97; 95% CI 0.87-1.07). It is important to note that in the majority of these non-randomized studies, naproxen was administered at prescription doses; i.e., doses exceeding the recommended nonprescription maximum dose of 440 mg per day for 5 days.

2. Selon la proposition, l'expérience post-commercialisation a montré qu'une dose quotidienne de 440 mg de naproxène n'était associée à aucun effet indésirable significatif. Cependant, selon le groupe consultatif d'experts (GCE) mis sur pied en 2005 par Santé Canada pour étudier l'innocuité des AINS inhibant sélectivement la COX-2, les déclarations d'effets indésirables n'ont été d'aucune utilité pour évaluer les risques cardiovasculaires associés aux anti-inflammatoires. Il n'est donc scientifiquement pas fondé de conclure que les données post-commercialisation confirment l'innocuité d'une dose quotidienne de 440 mg de naproxène. Des essais contrôlés, à long terme et systématiques, seraient requis pour appuyer une telle conclusion.

**Réponse :**

Le GCE a justifié ses arguments concernant les déclarations d'effets indésirables en précisant que celles-ci n'avaient pas permis d'évaluer les risques cardiovasculaires des anti-inflammatoires en raison de la fréquence relativement élevée des maladies cardiovasculaires sous-jacentes dans la population de patients prenant ces médicaments. Lorsque les AINS sont prescrits pour leurs effets anti-inflammatoires, ils sont généralement administrés pendant plus longtemps et à des doses plus élevées que celles du naproxène et ses sels en vente libre. L'étiquetage du produit en vente libre comporte une mise en garde invitant le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre le naproxène et ses sels, s'il présente ou a déjà présenté de l'hypertension, une cardiopathie ou de l'insuffisance cardiaque.

Après le retrait en 2004 du rofécoxib, un AINS inhibant sélectivement la COX-2, en raison d'un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), les risques cardiovasculaires (CV) de tous les AINS ont fait l'objet d'un examen beaucoup plus minutieux. D'après le rapport sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments portant sur les épisodes cardiovasculaires, l'utilisation du naproxène n'a entraîné aucune augmentation du risque d'IM ou d'épisode vasculaire cérébral. Une méta-analyse portant sur 138 essais contrôlés et à répartition aléatoire a examiné le risque CV associé aux AINS inhibant sélectivement la COX-2, par rapport à des AINS classiques (par exemple, naproxène, ibuprofène) ou à un placebo. Dans ces essais, le naproxène était administré à des posologies plus élevées (1 000 mg/jour) et pendant plus longtemps ( $\geq 4$  semaines) comparativement à la dose (440 mg/jour) et à la durée de traitement (5 jours) recommandées en vente libre. On n'a noté aucune augmentation du risque d'épisode vasculaire parmi les utilisateurs de naproxène.

Des résultats similaires ont été rapportés dans le cadre de deux méta-analyses récentes et bien conçues portant sur des études à répartition aléatoire (Kearney et al., *British Medical Journal* 2006; 332:1302-8) et épidémiologiques (c'est-à-dire sans répartition aléatoire; McGettigan et al., *Journal of the American Medical Association* 2006; 296:1633-44) qui examinaient les risques CV associés à une exposition aux AINS. Une analyse qui examinait le risque d'infarctus aigu du myocarde (IAM) associé à une exposition aux AINS n'a signalé aucune augmentation de ce risque avec le naproxène lors d'études cliniques à répartition aléatoire (0,98; IC à 95 % : 0,87-1,11). De même, aucune augmentation du risque d'épisode cardiovasculaire grave (par exemple, IAM, mort subite d'origine cardiovasculaire) n'a été associée à l'utilisation du naproxène (0,97; IC à 95 % : 0,87-1,07) lors d'études épidémiologiques (sans répartition aléatoire). Il est important de noter que, dans la majorité de ces études sans répartition

3. The proposal contends that there are no significant drug interactions. However, the Health Canada guidance document *Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, Section 3.6.2.1, states that some NSAIDs (e.g. ibuprofen) may interfere with the antiplatelet effects of low dose ASA. There is some evidence that use of NSAIDs with ASA can markedly attenuate the cardioprotective effects of ASA. There is evidence that naproxen may have the same effect of interfering with ASA.

Response:

Consumers should be aware of the potential interactions between ASA and naproxen and its salts, and the fact that naproxen and its salts, like ibuprofen, can block the antiplatelet effect of aspirin. To address this, the consumer information leaflet for naproxen and its salts includes a section on possible drug interactions and directs the consumer to consult with their doctor or pharmacist before taking naproxen if they are taking low dose ASA for doctor supervised daily preventative therapy.

4. While it may be argued that the relative risk of naproxen would be diminished if it were taken at a low dose and for short duration, there is no firm evidence that naproxen can be used safely by all patients at the proposed dose of 440 mg daily and the available scientific evidence indicates that there is indeed the potential for undesirable or severe effects at this therapeutic dose.

Response:

Nonprescription naproxen and its salts should not be taken by people with certain diseases or conditions. A list of these diseases and conditions is provided in the consumer information leaflet. The leaflet further includes a section of warnings and precautions directing the consumer to consult a doctor or pharmacist before taking naproxen if they have or have had any of the conditions or diseases listed.

The risk for severe side effects at the proposed nonprescription dose of naproxen and its salts is remote and similar to that of nonprescription ibuprofen. Evidence from clinical efficacy and safety trials, epidemiological studies, meta-analyses, consumer studies, Periodic Safety Update Reports (PSURs) and Global Drug Safety Assessment Reports support the safety of naproxen and its salts at the proposed Canadian nonprescription exposures (i.e. 440 mg/day for a maximum of 5 days).

5. Even though the labelling of nonprescription naproxen will include a maximum daily dose and duration of use, there is a very high likelihood that it would be taken at doses higher than recommended and for longer duration than recommended.

aléatoire, le naproxène était administré à raison des doses auxquelles il est utilisé sur ordonnance; autrement dit, des doses dépassant la dose maximale recommandée en vente libre qui est de 440 mg par jour pendant 5 jours.

3. D'après la proposition, il n'existe aucune interaction médicamenteuse significative; cependant, l'article 3.6.2.1 de la ligne directrice de Santé Canada intitulée « Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) » indique que certains AINS (par exemple, l'ibuprofène) pourraient interférer avec l'action antiplaquettaire de l'aspirine administrée à faible dose. Certaines données montrent en effet que l'utilisation d'AINS avec l'aspirine peut diminuer de façon marquée les effets cardioprotecteurs de l'aspirine. D'après certaines données, le naproxène pourrait exercer le même effet en interférant avec l'action de l'aspirine.

Réponse :

Les consommateurs devraient être informés des interactions potentielles entre l'AAS et le naproxène et ses sels, ainsi que du fait que le naproxène et ses sels, tels que l'ibuprofène, peuvent bloquer l'effet anti-plaquettaire de l'aspirine. Pour faire face à ce problème, le feuillet d'information sur le naproxène et ses sels qui est destiné au consommateur comporte une section sur les interactions médicamenteuses potentielles et invite le consommateur à consulter son médecin ou son pharmacien avant de prendre du naproxène s'il suit un traitement quotidien préventif supervisé par son médecin et consistant en une faible dose d'AAS.

4. Bien que l'on puisse faire valoir que le risque relatif associé au naproxène serait diminué par l'utilisation d'une faible dose et une courte durée de traitement, aucune donnée ferme n'indique que le naproxène peut être utilisé en toute sécurité par tous les patients à raison de la dose quotidienne proposée de 440 mg; les données scientifiques existantes indiquent que cette dose thérapeutique peut d'ailleurs être associée à des effets indésirables ou importants.

Réponse :

Le risque d'effets indésirables importants associés à la dose proposée en vente libre du naproxène et ses sels est isolé et similaire à celui de l'ibuprofène en vente libre. Les données issues des essais cliniques sur l'efficacité et l'innocuité, des études épidémiologiques, des méta-analyses, des études menées auprès de consommateurs, des mises à jour périodiques des rapports sur l'innocuité et des rapports sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments appuie l'innocuité du naproxène et ses sels à raison de la dose proposée au Canada pour la vente sans ordonnance (c'est-à-dire 440 mg/jour pendant un maximum de 5 jours).

Le naproxène et ses sels en vente libre ne devraient pas être pris par certaines personnes atteintes de maladies ou d'affections particulières. Une liste de ces maladies et affections figure dans le feuillet de renseignements destiné au consommateur. Ledit feuillet comporte par ailleurs une section sur les mises en garde et les précautions invitant le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre le naproxène, s'il présente ou a déjà présenté l'une des affections ou maladies mentionnées.

5. Même si l'étiquetage du naproxène en vente libre mentionnera une dose quotidienne et une durée de traitement maximales, il est très probable que ce médicament sera pris à des doses plus élevées et pour des durées plus longues que celles recommandées.

**Response:**

When used at higher than recommended doses or for longer than recommended, the risk of adverse effects increases in a similar manner to that of ibuprofen.

A consumer safety study reviewed as part of the safety data demonstrated that there were no safety differences between naproxen and its salts, ibuprofen and acetaminophen when taken according to label instructions. As with any new non-prescription drug introduced onto the market for the first time, it is essential that consumers are well aware of the health risks associated with its use.

**Concern Expressed**

Three respondents expressed concerns about the proposal without explicitly opposing it. Below is a summary of their comments with Health Canada's responses:

- The proposal to change the status of naproxen should be reviewed with caution by Health Canada. This is especially important given naproxen's long half-life. A prudent approach by Health Canada has led to a safe transition of prescription analgesic medicines to nonprescription status.

**Response:**

Health Canada's proposal to allow nonprescription status for naproxen and its salts is based on the review of a substantial amount of information. Safety data included evidence from over 30 clinical efficacy and safety trials involving more than 10 000 subjects, three safety studies evaluating the gastrointestinal (GI) risk of naproxen in over 2 000 patients, numerous epidemiological studies, three well conducted meta-analyses, consumer studies, Periodic Safety Update Reports (PSURs) and three Global Drug Safety Assessment Reports. The longer duration of action is reflected in the labelling which specifies that the interval between doses should be only every 8 to 12 hours.

- Is there a need for another nonprescription NSAID in the Canadian market place? The potential for overuse and abuse increases as more analgesic products are given nonprescription status. The use of ASA, ibuprofen and naproxen and its salts can cause adverse events by inadvertent concomitant use due to this misunderstanding of similar pharmacological properties.

**Response:**

The nonprescription availability of the proposed 440 mg daily dose of naproxen and its salts will provide another option for consumers who wish to treat their short term pain and fever. The main difference between naproxen and its salts and other currently available nonprescription analgesics is its half-life. It has a much longer duration of action (12 to 15 hours) compared to the other nonprescription analgesics, e.g. acetylsalicylic acid, ibuprofen and acetaminophen. The longer duration of action means that doses should be taken only every 8 to 12 hours.

**Réponse :**

Lorsqu'il est utilisé à des doses plus élevées que celles recommandées et pendant plus longtemps, le risque d'effets indésirables augmente de manière similaire à celui de l'ibuprofène.

D'après une étude sur l'innocuité pour le consommateur, examinée dans le cadre des données sur l'innocuité, aucune différence quant à l'innocuité n'a été observée entre le naproxène et ses sels, l'ibuprofène et l'acétaminophène lorsqu'ils étaient pris conformément aux directives d'utilisation figurant sur l'étiquette. Comme pour tout nouveau médicament en vente libre arrivant sur le marché, il est primordial que le consommateur soit conscient des risques pour la santé associés à son utilisation.

**Préoccupation exprimée**

Trois répondants se sont dits préoccupés par la proposition sans s'y opposer explicitement. Un résumé de leurs commentaires figure ci-après, suivi des réponses de Santé Canada :

- La proposition relative au changement de statut du naproxène devrait faire l'objet d'un examen minutieux par Santé Canada, compte tenu plus particulièrement de la longue demi-vie du naproxène. Lorsque Santé Canada fait preuve de prudence, le passage d'un médicament analgésique sur ordonnance au statut de médicament en vente libre se fait en toute sécurité.

**Réponse :**

La proposition de Santé Canada de conférer au naproxène et ses sels le statut de médicament en vente libre est fondée sur l'examen d'une quantité substantielle de renseignements. Les données sur l'innocuité comprenaient des données provenant de plus de 30 essais cliniques sur l'efficacité et l'innocuité ayant été menés auprès de plus de 10 000 sujets, de trois études sur l'innocuité ayant évalué le risque gastro-intestinal (GI) du naproxène chez plus de 2 000 patients, de nombreuses études épidémiologiques, de trois méta-analyses bien conçues, des études menées auprès de consommateurs, des mises à jour périodiques de rapports sur l'innocuité des médicaments et de trois rapports sur l'évaluation globale de l'innocuité des médicaments. La plus longue durée d'action est prise en compte dans l'étiquetage qui précise que l'intervalle posologique ne devrait être que de 8 à 12 heures.

- Y a-t-il une place sur le marché canadien pour un autre AINS en vente libre? De plus en plus de produits analgésiques acquièrent le statut de médicament en vente libre, ce qui augmente le risque de sur-utilisation et d'utilisation abusive. L'utilisation de l'aspirine, de l'ibuprofène et du naproxène et ses sels peut entraîner des événements indésirables découlant d'une utilisation concomitante par inadvertance, laquelle serait due à une incompréhension des propriétés pharmacologiques similaires de ces produits.

**Réponse :**

La vente sans ordonnance de la dose quotidienne proposée de 440 mg de naproxène et ses sels offrira une autre option au consommateur qui souhaite traiter la douleur et la fièvre à court terme. La principale différence entre le naproxène et ses sels et les autres analgésiques en vente libre actuellement offerts sur le marché a trait à sa demi-vie. Le naproxène a une durée d'action beaucoup plus longue (12 à 15 heures) que celle des autres analgésiques en vente libre, par exemple l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et l'acétaminophène. Cette plus longue durée d'action signifie que le médicament ne devrait être pris que toutes les 8 à 12 heures.

The consumer information leaflet for naproxen and its salts directs the consumer to consult a pharmacist or doctor before taking naproxen if they are taking any other pain medications such as ibuprofen or acetaminophen.

8. Concern was expressed about advertising claims that could be made for naproxen.

**Response:**

Only drugs that have been authorized for sale in Canada by Health Canada may be advertised. Health Canada is the national regulatory authority for drug advertisements. The Department provides policies to effectively regulate marketed drugs, puts in place guidelines for the interpretation of the Regulations, and oversees regulated advertising activities. Health Canada sets the standards for drug advertising material that is not false, misleading or deceptive. To this effect, advertisements of authorized nonprescription drugs must comply with Section 3 and Section 9 of the Food and Drugs Act, which respectively read as follows:

- Section 3(1) of the *Food and Drugs Act*: “no person shall advertise any food, drug, cosmetic or device to the general public as a treatment, preventative or cure for any of the diseases, disorders or abnormal physical states referred to in Schedule A.”
- Section 9(1) of the *Food and Drugs Act*: “no person shall label, package, treat, process, sell or advertise any drug in manner that is false, misleading or deceptive or is likely to create an erroneous impression regarding its character, value, quantity, composition, merit or safety.”

Health Canada has issued the *Consumer Advertising Guidelines for Marketed Health Products* (the “Guidelines,” available on the Health Canada Web site) which apply to advertising of nonprescription drugs, including natural health products, and are intended to provide guidance regarding Health Canada’s interpretation of relevant provisions of the *Food and Drugs Act* and the *Food and Drug Regulations*. The Guidelines provide guidance regarding Health Canada’s interpretations of Section 9(1). The Guidelines note, in Section 1.1, that therapeutic claims must be consistent with the Terms of Market Authorization of the product. Therefore, in the case of non-prescription drugs, the claims made in advertising should not exceed the scope of either the Labelling Standards, Category IV Monographs, authorized labelling, or Product Monographs.

It should be noted that since an amendment to the *Food and Drug Regulations* became effective June 1st, 2008, consumer advertising of nonprescription drugs and natural health products are allowed to include preventative claims for Schedule A diseases. However, in order to include specific Schedule A preventative claims in advertising, manufacturers need to file an application for market authorization with Health Canada, and only the exact wording approved by Health Canada is to be used in advertising.

Le feuillet d’information destiné au consommateur sur le naproxène et ses sels invite ce dernier à consulter un pharmacien ou un médecin avant de prendre le naproxène s’il prend déjà d’autres médicaments pour la douleur tels que l’ibuprofène ou l’acétaminophène.

8. Des préoccupations ont été exprimées quant aux promesses publicitaires dont pourrait faire l’objet le naproxène.

**Réponse :**

Seuls les médicaments dont la vente a été autorisée au Canada par Santé Canada peuvent faire l’objet de publicité. Santé Canada est l’autorité réglementaire nationale en matière de publicité concernant les médicaments. Le Ministère met en place des politiques en vue de réglementer efficacement les médicaments sur le marché, élabore des lignes directrices pour l’interprétation des règlements et supervise les activités publicitaires réglementées. Santé Canada établit les normes concernant le matériel publicitaire touchant aux médicaments, lequel matériel ne doit être ni faux, ni trompeur, ni créer de fausses impressions. À cet effet, la publicité concernant des médicaments en vente libre autorisés doit être conforme à l’article 3 et à l’article 9 de la *Loi sur les aliments et drogues*, qui se lisent comme suit, respectivement :

- Paragraphe 3(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* : « Il est interdit de faire, auprès du grand public, la publicité d’un aliment, d’une drogue, d’un cosmétique ou d’un instrument à titre de traitement ou de mesure préventive d’une maladie, d’un désordre ou d’un état physique anormal énumérés à l’annexe A ou à titre de moyen de guérison. »
- Paragraphe 9(1) de la *Loi sur les aliments et drogues* : « Il est interdit d’étiqueter, d’emballer, de traiter, de préparer ou de vendre une drogue — ou d’en faire la publicité — d’une manière fautive, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, sa composition, ses avantages ou sa sûreté. »

Santé Canada a émis les *Lignes directrices sur la publicité des produits de santé commercialisés destinée aux consommateurs*. Les lignes directrices, disponibles sur le site Web de Santé Canada, s’appliquent à la publicité pour les médicaments en vente libre, incluant les produits de santé naturels, et sont destinées à fournir des directives concernant l’interprétation de Santé Canada des dispositions pertinentes de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les lignes directrices fournissent des directives concernant l’interprétation du paragraphe 9(1). Les lignes directrices notent dans la section 1.1 que les allégations thérapeutiques doivent être conformes à l’autorisation de mise en marché du produit. Donc, dans le cas des médicaments en vente libre, les allégations faites dans la publicité ne devraient pas excéder la portée des Normes d’étiquetage, des Monographies de la catégorie IV, de l’étiquetage autorisé ou des Monographies de produits.

Il devrait être noté que, depuis qu’une modification au *Règlement sur les aliments et drogues* est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2008, la publicité grand public portant sur les médicaments en vente libre et les produits de santé naturels peut inclure des allégations de prévention à l’égard des maladies énumérées à l’annexe A. Toutefois, afin d’inclure des allégations de prévention particulières à l’égard des maladies énumérées à l’annexe A dans la publicité, les fabricants doivent présenter une demande d’autorisation de mise en marché à Santé Canada, et seuls les termes exacts approuvés par Santé Canada doivent être utilisés dans la publicité.

Advertising material for nonprescription drugs directed to consumers is reviewed and precleared by independent advertising preclearance agencies prior to release in order to help industry ensure compliance with the regulatory provisions of the *Food and Drugs Act* and the *Food and Drugs Regulations*, the *Natural Health Products Regulations* and the various Health Canada guidance documents and codes of advertising. Although this self-regulatory system is voluntary, various manufacturer associations such as NDMAC and Canada's Research-Based Pharmaceutical Companies (Rx&D) support preclearance by independent advertising preclearance agencies. As well, Health Canada strongly encourages all sponsors to comply with the voluntary preclearance review prior to exposure to health care professionals and consumers.

9. The expert advisory panel (EAP) that reviewed the safety of COX-2 inhibitors in June 2005, made comments about ibuprofen as the only nonprescription NSAID available in Canada. The EAP suggested that nonprescription ibuprofen was being used at higher doses and for longer periods than indicated on the labelling. The EAP suggested that Health Canada should consider that ibuprofen only be sold after discussion with a pharmacist. Even though the product in this project is not ibuprofen, it belongs to the same therapeutic class and the proposed amendment would give it similar status. Although conditions of sale for drugs is a provincial matter, the comments in the expert advisory panel report concerning nonprescription ibuprofen and the information included in the NSAID monographs requires caution concerning the availability of naproxen as a nonprescription drug.

Response:

Conditions of sale for nonprescription drugs is a provincial responsibility. Provincial pharmacy regulatory authorities decide whether drugs that will be available without a prescription should be on Schedule II (behind the counter in a pharmacy and available from the pharmacist), on Schedule III (available in self-selection area of pharmacy) or Unscheduled (available from any retail outlet). Provincial scheduling decisions are coordinated nationally through the umbrella association, the National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). In addition, please see the response to comment No. 5 above.

The Consumer Information Section (Part III) of the naproxen product monograph includes directions to consult a doctor or pharmacist before using if a person has or previously had any of a list of diseases or conditions, or if the person is taking any of a list of other medications or experiences side effects after taking naproxen and its salts.

10. The Health Canada guidance document *Basic Product Monograph Information for Nonsteroidal Anti-Inflammatory*

Le matériel publicitaire relatif aux médicaments en vente libre et destiné au consommateur est examiné et pré-autorisé par des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité avant sa publication, de manière à aider l'industrie à se conformer aux dispositions réglementaires de la *Loi sur les aliments et drogues*, du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels* ainsi qu'aux divers documents d'orientation et codes de la publicité de Santé Canada. Si ce système d'autorégulation est volontaire, diverses associations de fabricants, comme l'Association canadienne de l'industrie des médicaments en vente libre (ACIMVL) et les Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D) sont favorables à une pré-autorisation par des organismes indépendants de pré-approbation de la publicité. Qui plus est, Santé Canada encourage fortement tous les promoteurs à se conformer à l'examen volontaire de pré-autorisation avant de faire de la publicité auprès des professionnels des soins de santé et des consommateurs.

9. Le groupe consultatif d'experts (GCE) qui a procédé à l'examen sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 en juin 2005 a considéré l'ibuprofène comme le seul AINS en vente libre offert sur le marché canadien. Le GCE a laissé entendre que l'ibuprofène en vente libre était utilisé à des doses plus élevées et pour des durées plus longues que celles figurant sur l'étiquetage. Toujours selon le GCE, Santé Canada ne devrait autoriser la vente de l'ibuprofène qu'après consultation avec un pharmacien. Bien que le médicament visé par le présent projet ne soit pas l'ibuprofène, il appartient à la même classe thérapeutique, et la modification proposée lui conférerait un statut similaire. Bien que les conditions relatives à la vente de médicaments soit de compétence provinciale, les commentaires exprimés par le groupe consultatif d'experts concernant la vente sans ordonnance d'ibuprofène et les renseignements figurant dans les monographies des AINS doivent être considérés avec précaution lorsqu'il s'agit de se prononcer sur la vente sans ordonnance du naproxène.

Réponse :

Les conditions relatives à la vente de médicaments sans ordonnance sont de compétence provinciale. Les autorités provinciales de réglementation de la pharmacie décident si les médicaments qui seront vendus sans ordonnance devraient figurer à l'annexe II (derrière le comptoir de la pharmacie et sur demande au pharmacien), à l'annexe III (dans l'aire libre-sélection de la pharmacie) ou s'ils ne devraient figurer sur aucune annexe (dans tous les points de vente de détail). Les décisions provinciales relatives à l'inscription aux annexes des médicaments sont coordonnées à l'échelle nationale par une association de coordination, l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP). Veuillez par ailleurs consulter la réponse au commentaire n° 5 précité.

La section intitulée « Renseignements destinés aux consommateurs » (Partie III) de la monographie de produit du naproxène invite le consommateur à consulter un médecin ou un pharmacien avant d'utiliser le médicament, s'il présente ou a déjà présenté l'une des maladies ou affections mentionnées, s'il prend l'un des médicaments énoncés dans la liste ou s'il a présenté l'un des effets indésirables mentionnés après avoir pris le naproxène et ses sels.

10. La ligne directrice de Santé Canada intitulée « Information de base sur la monographie des anti-inflammatoires non

*Drugs (NSAIDs)* outlines information that should be included in the product monograph regarding people with specific health risks related to using NSAIDs and also specific contraindications for NSAID use.

Response:

While the guidance document referenced is intended for use with prescription NSAID products, the product monograph for nonprescription naproxen and its salts does include specific contraindications for NSAID use and precautions and warnings related to specific health risks.

11. A team of Quebec researchers noted in the study, Rahme, E., Joseph, L. *Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen; Arthritis & Rheumatism*, Vol. 43, No. 4, April 2000, pp. 917-924, that for each dollar spent on treating the elderly with anti-inflammatories, \$0.66 was spent on health care to treat gastrointestinal (GI) effects, probably caused by the anti-inflammatory products. The impact on health care budgets should therefore be considered in making this decision.

Response:

The study cited was a retrospective cohort study based on administration of prescription NSAIDs with a mean duration of therapy of 80.2 days. The study did not identify which NSAIDs were prescribed nor the doses that were prescribed.

The results from all of the studies related to nonprescription naproxen and its salts reviewed by Health Canada supported the GI safety of naproxen at the recommended nonprescription dose (220-440 mg/day) for short term duration (up to 5 days).

12. Given the controversy in recent years concerning nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially related to cardiovascular problems, we should be careful about deregulating a new medication in this class. Even though naproxen is associated with less cardiovascular risk than the other NSAIDs, it has a higher risk of gastro-intestinal problems than ibuprofen. In Quebec, regulations require that all drug products removed from Schedule F be placed on the provincial Schedule II (behind the counter in a pharmacy and available from the pharmacist) until the provincial expert committee rules on its status.

Response:

As indicated in the response to comment No. 11, studies support the gastro-intestinal safety of naproxen at the recommended nonprescription dose and duration of treatment. Regarding conditions of sale and provincial scheduling of nonprescription drugs, please see the response to comment No. 9.

**Implementation, enforcement and service standards**

This amendment will be implemented by notifying the general public through publication in the *Canada Gazette*, Part II, and by notifying both internal and external stakeholders via email of this publication.

stéroïdiens (AINS) » précise les renseignements qui devraient être inclus dans la monographie de produit du médicament concernant les personnes pour qui la prise d'AINS est associée à des risques précis ainsi que les contre-indications spécifiques de l'utilisation d'AINS.

Réponse :

Bien que la ligne directrice mentionnée se rapporte à l'utilisation d'AINS sur ordonnance, la monographie de produit pour le naproxène et ses sels en vente libre mentionne des contre-indications spécifiques de l'utilisation d'AINS, de même que des précautions et des mises en garde relativement aux risques spécifiques pour la santé.

11. Une équipe de chercheurs du Québec a noté dans une étude (Rahme, E., Joseph, L., *Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen. Arthritis & Rheumatism*, avril 2000, 43(4) : 917-924) que pour chaque dollar dépensé pour l'achat d'anti-inflammatoires destinés au traitement de personnes âgées, 0,66 \$ étaient dépensés en soins de santé pour traiter des effets gastro-intestinaux (GI), probablement attribuables aux anti-inflammatoires. L'incidence sur les budgets de soins de santé devrait par conséquent être examinée dans le cadre de cette décision.

Réponse :

Dans l'étude citée, de cohorte et rétrospective, des AINS sur ordonnance avaient été administrés pendant 80,2 jours. L'étude ne précisait pas quels AINS avaient été prescrits ni les doses auxquelles ils l'avaient été.

Les résultats de toutes les études portant sur le naproxène et ses sels en vente libre ayant été examinés par Santé Canada appuyaient l'innocuité GI du naproxène à la dose recommandée en vente libre (220 à 440 mg par jour), et ce, pour une courte durée d'action (jusqu'à cinq jours).

12. Compte tenu de la nouvelle controverse déclenchée ces dernières années au sujet des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en ce qui a trait particulièrement aux problèmes cardiovasculaires, nous devrions être particulièrement prudents avant de déréglementer un nouveau médicament de cette classe. Même si le naproxène est associé à un risque cardiovasculaire moindre comparativement aux autres AINS, il est associé à un risque plus élevé de problèmes gastro-intestinaux que l'ibuprofène. Au Québec, le règlement exige que tous les médicaments retirés de l'annexe F soient inscrits sur l'annexe II provinciale (derrière le comptoir de la pharmacie, sur demande au pharmacien) jusqu'à ce que le comité provincial d'experts se prononce sur son statut.

Réponse :

Comme cela est indiqué dans la réponse au commentaire n° 11, les études appuient l'innocuité gastro-intestinale du naproxène à la dose et à la durée de traitement recommandées en vente libre. Pour ce qui est des conditions relatives à la vente et à l'inscription aux annexes par les provinces des médicaments en vente libre, veuillez consulter la réponse au commentaire n° 9.

**Mise en œuvre, application et normes de service**

Cette modification sera mise en œuvre une fois que le grand public en aura été avisé, grâce à une publication dans la Partie II de la *Gazette du Canada*, et que les intervenants, internes comme externes, seront avisés de la présente publication par courriel.

This amendment does not alter existing compliance mechanisms under the provisions of the *Food and Drugs Act* and the *Food and Drug Regulations* enforced by the Health Products and Food Branch Inspectorate.

**Contact**

Refer to Project No. 1584  
Policy Division  
Bureau of Policy, Science and International Programs  
Therapeutic Products Directorate  
Holland Cross  
1600 Scott Street, Tower B, 2nd Floor  
Address Locator 3102C5  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9  
Telephone: 613-948-4623  
Fax: 613-941-6458  
Email: [regaff\\_affreg@hc-sc.gc.ca](mailto:regaff_affreg@hc-sc.gc.ca)

Cette modification ne change rien aux mécanismes d'assurance de la conformité actuellement prévus par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*, dont le contrôle de l'application relève de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.

**Personne-ressource**

Mentionner le projet n° 1584  
Division de la politique  
Bureau des politiques, de la science et des programmes  
internationaux  
Direction des produits thérapeutiques  
Holland Cross  
1600, rue Scott, Tour B, 2<sup>e</sup> étage  
Indice de l'adresse : 3102C5  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
Téléphone : 613-948-4623  
Télécopieur : 613-941-6458  
Courriel : [regaff\\_affreg@hc-sc.gc.ca](mailto:regaff_affreg@hc-sc.gc.ca)