

# Apotektilvirkning i beredskapssammenheng

## SAMMENDRAG

Legemiddelberedskap er ikke bare akutte situasjoner, men også sikring av forutsigbar tilgang på viktige og kritiske legemidler for pasienter i Norge. Stort sett er legemidler tilgjengelig gjennom vanlige markedsmekanismer, og markedsførte forpakninger. Når det ikke finnes markedsførte forpakninger, skapes det et behov. En løsning på dette behovet kan være apotektilvirkede legemidler. Hensikten med denne artikkelen er å beskrive og diskutere tilvirkning i apotek i beredskapssammenheng.

Tilvirkning i apotek forutsetter tilgang på kompetent personell og egnede og kvalifiserte lokaler. Opprettholdelse av en minimumsproduksjon er nødvendig for å sikre nivået av kvalitet, sikkerhet og gode rutiner. Utfordringen er at dette koster penger.

Hvorfor ikke kjøpe legemidler som ikke er markedsført i Norge eller utlandet fra utenlandske produsenter? Norske myndigheter ønsker kontroll med denne type tilvirkning med mulighet til innsyn og tilgang for tilsyn. I tillegg byr kjøp hos utenlandske produsenter på utfordringer i mangelsituasjoner. Norge er et lite marked og blir ofte ikke prioritert når det er vanskelig å skaffe råvarer og legemidler.

Vi mener at tilvirkning i apotek er helt nødvendig for opprettholdelse av beredskap.

## HOVEBUDSKAP

Tilvirkning i apotek er nødvendig for opprettholdelse av beredskap av nisjepreparater.

Opprettholdelse av beredskap innebærer å opprettholde kompetanse hos personell, kvalifiserte lokaler og utstyr – dette koster penger.

Myndighetene bør vurdere en regulatorisk ordning som tillater salg av beredskaps-kritiske apotekproduserte legemidler når det eksisterer bare ett eller et par tilsvarende produkter med markedsføringsstillatelse.

Norge trenger en modell for finansiering av videre drift av produksjon for beredskap i apotek.

Tone Rojahn<sup>1</sup> og Per Steinar Lund<sup>2</sup>

1. Avdeling Tilvirkning, Sykehusapoteket Oslo

2. Serviceproduksjon, Oslo

E-post: [tone.rojahn@sykehusapotekene.no](mailto:tone.rojahn@sykehusapotekene.no)

## BAKGRUNN OG HENSIKT

Historisk har apotekene alltid hatt en sentral rolle i legemiddelberedskap gjennom sin leveringsplikt pålagt av myndighetene (1). Legemiddelbehandling blir stadig mer avansert og individualisert (2, 3). Dette krever legemidler som i økende utstrekning må «skreddersys» for å ivareta individuelle behov.

Legemiddelberedskap gjelder ikke bare ved akutte situasjoner, men også ved sikring av forutsigbar tilgang på viktige og kritiske legemidler for pasienter i Norge. Når det ikke finnes markedsførte forpakninger, skapes det et behov for tilvirkning av legemidler på andre måter eller fra andre kilder, blant annet fra apotek.

Produksjon av legemidler krever avanserte lokaler og spesialiserte fagfolk. Lokalene skal etableres og driftes på en måte som reduserer risikoen for kontaminering av legemidlene. Mennesker er den største kontamineringsskilde, derfor stilles det strenge krav til hygiene. De ansatte må således gjennomgå opplæring og ferdighetstrening for å oppfylle og opprettholde disse strenge hygienekravene.

Preparater som ikke er tilgjengelig som markedsført forpakning, har apotekene et ansvar for å skaffe på annen måte. Når man ikke kan anskaffe legemidlet på en annen måte, kan en løsning være å tilvirke legemiddelet i apotek.

Legemiddeldmyndighetene har gitt uttrykk for at de vil ha miljøer i Norge som har kompetanse og erfaring med produksjon av legemidler (4). Det hevdes at norsk apotektilvirkning er viktig både for den daglige legemiddelforsyningen og for legemiddelberedskapen.

## HISTORIKK

Produksjonen i apotek inndeles i to hovedområder. Tilvirkning av preparater i reseptur, det vil si tilvirkning til den enkelte kunde etter resept, og tilvirkning av preparater for lagerhold. Tilvirkning

for lagerhold velges ved større etterspørsel og hvis forholdene ligger til rette for lagerproduksjon, blant annet at preparatet er tilfredsstillende stabilt over tid.

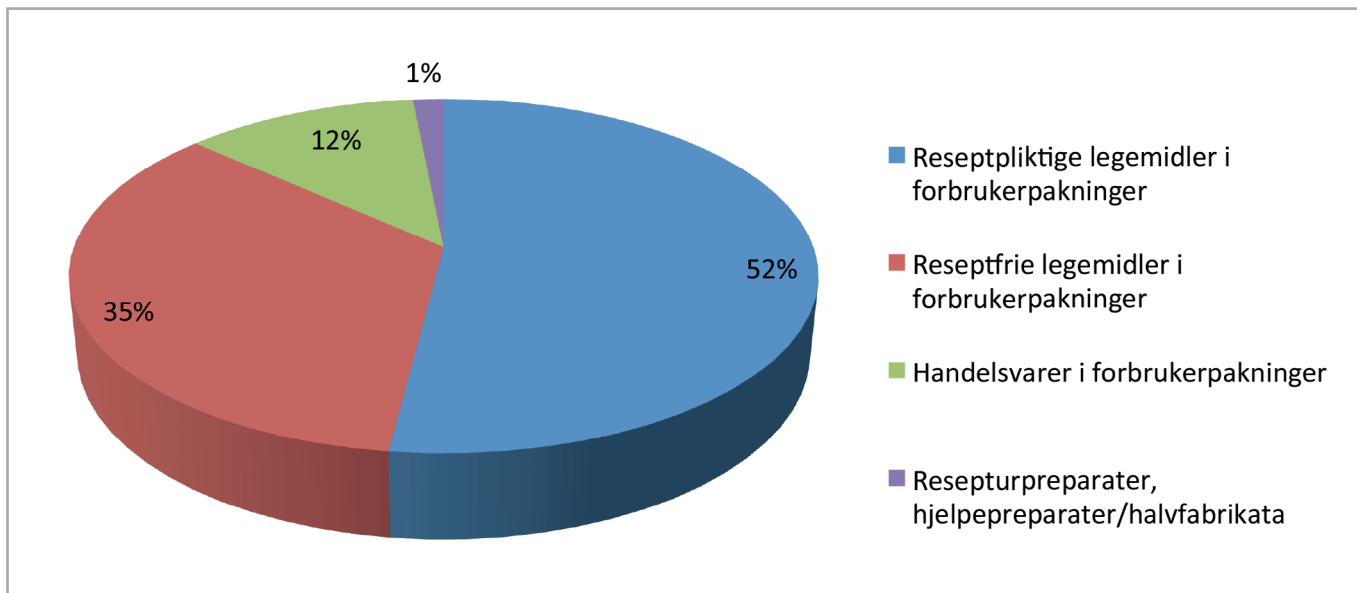
Hensikten er bedre dokumentasjon for kvalitet og for å sikre enklere og raskere tilgang til preparatene.

## Tilvirkning av preparater i reseptur

Apotekene i Norge har hatt muligheter til å tilvirke legemidler etter resept for å oppfylle leveringsplikten samt å tilfredsstille etterspørselen. De faglige kravene til legemiddeltilvirkning i apotek er gradvis blitt skjerpet gjennom flere tiår, først gjennom apotekloven fra 1963 (5). Det ble i økende grad nødvendig å sentralisere tilvirkningen for å tilfredsstille de nye kravene. På 70- og 80-tallet var det fire til fem apotek som var store på tilvirkningsområdet og som fikk tillatelse til å levere til andre apotek. Da den nye apotekloven kom i 2001, forsvant bestemmelsen om at hvert apotek måtte ha egne tilvirkningsmuligheter. Det kreves enten egen tilvirkertillatelse, avtale med en resepturleieprodusent eller begge deler. De fleste av dagens primærapotek er ikke utrustet med hensyn til tilvirkning utover tilsetning av vann til antibiotikamiksturer. Apotekene har i stedet inngått avtale med et produksjonsapotek om resepturleieproduksjon. Et produksjonsapotek har da den nødvendige tilvirkertillatelsen for å tilvirke til eget og andres salg av legemidler.

Sykehusapoteket Oslo, Ullevål, Boots apotek Lørenskog og noen sykehusapotek er de største resepturleietilvirkerne i dag, og har avtaler med de fleste primærapotekene/sykehusapotekene om tilvirkning etter den enkelte resept.

Resepturpreparater er typiske preparater som ikke finnes tilgjengelig fra industrien, og som må tillages etter den enkelte resept. Det kan være miksturer, kapsler, salver, kremer, tilsetninger til infusjonsvæsker og annet. En del av dette er legemidler til barn og legemidler mot sjeldne sykdommer. De



Figur 1. Fordeling av sortiment på grupper (av omsetning 2012).

fleste sykehusapotek har tilvirkertilatelse og fysiske muligheter for tilsetninger. Med tilsetning i denne sammenhengen menes hovedsakelig cytostatikaoppløsninger, total parenteral ernæring, kassetter til smertepumper og antibiotikaoppløsninger.

#### Tilvirkning av preparater for lagerhold

En bransjeløsning for produksjon av lagerpreparater kom i stand 1987 med opprettelsen av serviceproduksjonsordningen. På vegne av alle apotek har Apotekforeningen (nå delegert til Serviceproduksjon AS, SPAS) produktansvaret for de cirka 180 apotekpreparatene. Preparater for lagerhold sikrer enklere og raskere tilgang i apotekene enn det som må tilvirkes etter den enkelte resept. Sortimentet i serviceproduksjonsordningen omfatter medisinske viktige preparater til små brukergrupper og produkter regnet som kritiske i en beredskapssituasjon (figur 1). Ikke-konserverte sterile legemidler og legemidler til barn er eksempler på slike preparater. Antidoter, som brukes ved akutt behandling ved forgiftninger, er en annen og viktig legemiddelgruppe.

Apotekpreparatene tilvirkes på seks moderne produksjonsanlegg i Norge. De spesialiserte anleggene produserer hver for seg de ulike legemiddelformene:

- AS Den norske Eterfabrikk: brannfarlige preparater, salver og kremer
- Frogner Apotek Produksjon AS: drogepreparater som tinkturer og drogeblandinger
- Kragerø Tablettproduksjon AS:

tabletter/pulver

- Sjukehusapoteket i Bergen: sterile væskepreparater
- Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet: sterile væskepreparater
- Ås Produksjonslab AS: ikke-sterile væskepreparater

Disse produksjonsenhetene bidrar til å gi landet en robust norsk legemiddelberedskap, både med hensyn til tilgang til legemidlene, kompetanse, miljø og operative produksjonssteder. Det kreves store ressurser for å bygge opp en produksjonsenhet, både finansielt og faglig. Det er kjent at farmasøyter med produksjonskompetanse er en knapphetsfaktor i Norge (6). Ved naturkatastrofer, akutte hendelser med mer er nødvendig forsyningsikkerhet og produksjonsmiljø viktige faktorer i beredskapssammenheng. Noen sykehusapotek tilvirker egne preparater for lagerhold. Disse preparatene kommer i tillegg til de som tilvirkes for lager i serviceproduksjonsordningen.

#### APOTEKILVIRKNINGENS ROLLE I LEGEMIDDELBEREDSKAP

Helsedirektoratet har et overordnet nasjonalt ansvar for legemiddelberedskapen. I sin rapport fra 2012, Nasjonal legemiddelberedskap – Strategi og Plan (7), skriver direktoratet:

*Å sikre nasjonal produksjonskompetanse og nasjonale produksjonsanlegg av et visst format er viktig i et beredskapsperspektiv. Dette gjelder spesielt sterile legemidler. Disse legemidlene brukes ofte akutt, krever*

*høy kompetanse hos produksjonspersonalet og kostbare produksjonsanlegg som må holdes kontinuerlig i drift. Dagens produksjonsordning gjennom SPAS-ordningen og sykehusapotekene må styrkes og videreutvikles. Endelig modell for finansiering som sikrer videre drift må utredes nærmere.*

*Fremtidige oppgaver for produksjonsordningen:*

- beredskapssikring av sterile legemidler som ikke har MT (markedsføringstillatelse)
- lagerproduksjon innenfor SPAS-ordningen som i dag
- resepturleieproduksjon
- undervisning overfor farmasi-, medisins- og sykepleierstudenter
- forskningsoppgaver knyttet til legemiddeltilvirkning.

#### Legemiddelverket ser behov for apotektilvirkning

Rekvirerensrett av legemidler har i Norge fri rekvireringsrett. Apotekloven fastslår at leveringsplikten for forhandlingspliktige varer med videre ligger fast. Det ble ikke gitt lettelser i leveringsplikten under revisjon av lovverket i 2010. Endringene i apotekloven fra 2010 tilsier at apotek kan bli pålagt nasjonale produksjonsoppgaver dersom det skulle oppstå en situasjon der ingen aktører er villige til å lage nødvendige legemidler. Dette ble poengtert av Huse i Legemiddelverket under et foredrag på Farmasidagene 2011 (8). I en artikkel i Apotekforeningens tidsskrift om apotek og leveringsplikt (4) presiserer

Huse også at «Legemiddelverket er opp-tatt av å ha et kompetent produksjonsmiljø innen apoteketaten. Legemiddelverket kan kreve av apotekeierne, inkludert hos sykehusapotekforetakene, at berørte apotek produserer legemidler for hele det norske markedet». Videre presiserer han at apoteketatens produksjonsevne er en del av legemiddelberedskapen i Norge.

### Strengere krav til kvalitet og sikkerhet

Tilvirkning i apotek er regulert i Forskrift om tilvirkning i apotek (9). Det observeres at under de siste års tilsyn har Legemiddelverkets praktisering av forskriften blitt mer og mer samordnet med de krav som stilles til industriell tilvirkning. Dette setter ytterligere krav til stabile og robuste produksjonsenheter som kan håndtere og drifte et tilstrekkelig kvalitetssystem. Europarådet har nylig vedtatt en resolusjon med anbefalinger om hvordan medlemslandene skal regulere apotektilvirkning (10). Dette medfører nye krav til tilvirkning av legemidler i apotek. En forskriftsendring kan komme i Norge som følge av dette, med strengere krav på noen områder.

Hesledirektoratet arbeider nå med å revidere forskriften om legemiddel-håndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp (11). Per i dag stilles det ikke spesifikke krav til produksjonslokaler m.m. i de lover og forskrifter som regulerer helsetjenesten på samme måte som for apotekproduksjon. Forskriftsrevideringen med tilhørende rundskriv vil medføre praktiske og økonomiske konsekvenser for helsetjenesten, for eksempel en økt etterspørsel etter produksjonsstøtte eller kompetansestøtte fra helsetjenesten til apotek som sitter med kvalifisert produksjonsareal og -kompetanse.

### Samhandlingsreformen byr på nye utfordringer

Samhandlingsreformen er innført i helsetjenesten. Hensikten med reformen er blant annet å sørge for at pasienter skrives ut tidligere fra spesialisthelsetjenesten, og at tjenestene skal flyttes nærmere der folk bor. Folk skal få bistand til koordinering av behandling og oppfølging i nærmiljøet. Konsekvensene for legemiddelbehandlingen er lite omtalt i den nye helse reformen. Men det er rimelig å tro at dosedispensering, samt oppløsninger til total parenteral ernæring (TPN), cytostatika-tilsetninger og smertekassetter vil bli hyppigere etterspurte behandlingsalternativer i primærhelsetjenesten. Med mer avansert behandling ute i kommunene, vil det være behov for forenkling og forbedring av preparater og metoder som brukes når pasienter skal ha

legemidler (3). Dette kan skape nytt behov for tilvirkningsoppgaver nær pasientene. Men det er lite trolig at kommunene ønsker å bruke ressurser og økonomi på personell og lokaler for å etablere egne tilsetningsenheter. Det er naturlig å tro at de må støtte seg til sitt lokale apotek.

### Global forsynings situasjon

Det globale konkurransemarkedet og økonomiske rammer har ført til at den tradisjonelle farmasøytiske industrien i Norge gradvis flagges ut. Samtidig legges det mindre vekt på galenisk farmasi i farmasistudiene. Dermed reduseres det faglige miljøet på sikt, det blir vanskeligere å finne og opprettholde produksjonskompetanse. Skal apotekene dekke krav om leveranse av nisjeproduktene, må man ha kvalifisert personell og lokaler som holdes i forskriftsmessig stand. Med kvalifisert personell menes at man har nødvendige kvalifikasjoner innenfor utviklings-, analyse- og produksjonsområdet.

### HVA ER MULIGE KONSEKVENSER UTEN APOTEKILVIRKNING?

Pris har vært en viktig driver for legemiddelleveranser til spesialisthelsetjenesten i flere år. Kostnader med opprettholdelse av produksjonskompetanse er høy. Man kan se på opprettholdelse av nisjeproduksjon i apotek som en forsikring mot uforutsigbar tilgang på legemidler. Forhåpentligvis slipper Norge en stor, akutt, nasjonal beredskapssituasjon igjen, men kostnaden ved ikke å være forberedt kan bli for høy. Den store investeringen ligger i å etablere lokaler og utstyr, skaffe og lære opp personalet til et tilstrekkelig kompetansenivå. I tillegg skal det anskaffes råvarer, hjelpestoffer og emballasje av kjent kvalitet, som tar lang tid og krever markedskunnskap. Det er for sent å begynne planleggingen når hendelsen er et faktum. Dette betyr at man må opprettholde den kompetansen man har i dag for ikke å stå på bar bakke når situasjoner oppstår. Som en konsekvens av høye driftskostnader, ser man at noen produsenter slår seg sammen til større enheter for å ha mulighet til å være bærekraftig. Et eksempel på dette er at antall apotek med resepturtilvirkning er betydelig redusert.

### Kortsiktig sparing

Selv med sammenslåingene og rasjonalisering vil mange enheter slite dersom man ikke har noen produkter i sortimentet som enkelt generer inntjening til å dekke basiskostnadene. Tidligere har apotekproduksjonen hatt noen preparater av et så stort volum at de har

økonomisk støttet de ikke-lønnsomme og spesielle legemidlene i sortimentet. Flere av de lønnsomme preparater har de siste par årene forsvunnet fra sortimentet. Noe av dilemmaet er at den effektive innkjøpsordningen for legemidler til sykehus, LIS, har åpnet for at det importeres uregistrerte preparater av tilnærmet samme formulering. Disse preparatene tilbys til en lavere pris enn de apotekproduserte preparatene, men besparelsen må kunne sies å være «kortvarig». Det kan stilles spørsmål om effekten på sikt dersom det oppstår legemiddelmangel og produsenten ikke lenger prioriterer salg av legemidler til den lave prisen eller til andre land enn sitt eget. Har man ikke en bevisst holdning til mekanismene rundt tilgjengelighet i markedet under endrede forhold og hva som må til for å motvirke dette, vil man kunne komme opp i en leveringsproblematikk av kritiske legemidler dersom etterspørselsmønsteret endres brått.

### Norge uten sanksjonsmulighet

Man ser en tendens til at norske selskaper søker om markedsføringstillatelse for lisensierte legemidler. Disse produktene erstatter apotektilvirkede nisjeprodukter med et visst salgsvolum. Disse produktene har blitt evaluert og dokumentert som sikre og kontrollerte av andre regulatoriske myndigheter, men vil kunne forsvinne fra det norske markedet dersom leveringssituasjonen endrer seg. Norge har ikke de samme mekanismer som enkelte andre land. For eksempel har Danmark en leveransesikring, ved at leverandøren påføres gebyr og kan miste sin markedsføringstillatelse dersom de ikke er leveringsdyktige over tid. Dermed har investering i dokumentasjonsarbeidet for en markedsføringstillatelse i Norge en lavere risiko for leverandørene enn for eksempel i Danmark. En risikovurdering bør ta dette aspektet med i vurderingen når man velger å trekke beredskapssituasjonen av apotekpreparater tilvirket i Norge fra sortimentet. Bør myndighetene sette inn regulatoriske tiltak som tillater salg av apotekproduserte legemidler når det eksisterer bare ett eller et par tilsvarende produkter med markedsføringstillatelse?

Men det er ikke bare mangel på de ferdige preparatene som medfører en risiko for leveringsdyktigheten av legemidler, både i en normalsituasjon, og/eller i en beredskapssituasjon. Det er stadig medieoppslag og artikler som beskriver hvor sårbar råvaretilgangen er både nasjonalt og på verdensbasis. Råvaregrossister og -leverandører har ikke den samme lovpålagte leveringsplikten som apotekene. Dette gjør verdikjeden for apotekproduksjon

sårbar. Det bør fokuseres på og etableres et robust system for råvaretilgang igjen; større enheter har større gjennomslagskraft og prioritet.

### KONKLUSJON

Omsetningen av apotektilvirkede preparater synker. Dette går ut over apotekenes evne til egenfinansiering av denne aktiviteten. Dette skaper stor utrygghet nasjonalt om hvordan fremtiden til denne typen beredskap vil være. Både direktorat og tilsynsmyndighet ser viktigheten av at man har nasjonal kompetanse og ressurser, og erkjenner at man må gjøre noe nå før aktiviteten har blitt så lav at produksjonsenhetene ser seg nødt til å legge ned. Man ser at Norge blir rammet når det oppstår leveransesvikt i Europa. Dette må tas på alvor og Helsedirektoratets rapport, Nasjonal legemiddelberedskap – Strategi og Plan (7), om å sikre nasjonal produksjonskompetanse og nasjonale produksjonsanlegg av et visst format er viktig i et beredskapsperspektiv og må følges opp av Helse- og omsorgsdepartementet. Det kan være nødvendig å komme frem til en modell for finansiering som sikrer videre drift av et levedyktig produksjonssystem, slik rapporten anbefaler.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### REFERANSER

1. LOV-2000-06-02 nr 39: Lov om apotek.
2. Norsk legemiddehandbok for

helsepersonell 2013. G11 Individualisert legemiddelbehandling.

<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/153351/?ids=153352#153352> (søkedato 25.09.2013).

3. Hegge, K. Mer avansert medisineri i kommunene. Apotekforeningens tidsskrift 2012; 3: 24–5.
4. Kvaal B. Vil ha apotekproduksjon i Norge. Apotekforeningens tidsskrift 2012; 3: 8–9.
5. Smedstad AE. Fra morter til samleband. Apotekforeningens tidsskrift 2012; 3: 12–5.
6. SINTEF rapport om farmasøytisk produksjon i Norge 2010. [www.lmi.no/aktuelt-fra-lmi/2010/06/sintef-rapport-om-farmasoytisk-produksjon-i-norge](http://www.lmi.no/aktuelt-fra-lmi/2010/06/sintef-rapport-om-farmasoytisk-produksjon-i-norge) (søkedato 25.09.2013).
7. Nasjonal legemiddelberedskap – Strategi og plan. IS-1993, 61. Oslo: Helsedirektoratet, 2012.
8. Huse J. Farmasidagene 2011. Norsk Farmaceutisk Selskap. Sammendrag 2011: 110.
9. FOR-2001-06-26 nr 738: Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek (tilvirkningsforskriften).
10. Huse J. Europarådets anbefalinger om apotekproduksjon. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2011; 7/8: 6.
11. Abotnes B. Farmasidagene 2011. Norsk Farmaceutisk Selskap. Sammendrag 2011: 111.

Manuskriptet ble mottatt 13. november 2013 og godkjent 11. januar 2014.

### REVIEW ARTICLE, SUMMARY

#### Manufacturing in pharmacies as a measure in drug preparedness

Drug preparedness applies not only for acute situations, but enables a stable supply of important and critical medicines. Drugs are mostly available through normal market mechanisms, and in commercially available packaging. However, when these are not available, a special need is created. One solution to this requirement may be to manufacture medicines in pharmacies. The purpose of this article is to describe and discuss manufacturing in pharmacies in relation to drug preparedness.

Manufacturing in pharmacy requires access to skilled personnel and eligible premises. Maintenance of a minimum production is required to ensure the level of quality, safety, and best practices. The challenge is the cost this entails.

Why not buy unregistered non-marketed drugs from foreign manufacturers? Norwegian authorities want to control this type of production and want it to take place under Norwegian authorization. The proximity allows for transparency and access for inspection. In addition, purchasing from foreign producers creates challenges during shortage situations. Norway is a small market and is often not a priority when raw materials and pharmaceuticals are scarce globally. In our opinion, manufacturing in pharmacies is essential for the maintenance of drug preparedness.

## #FARMALIV

# Del dine øyeblikk!

HASHTAG BILDENE DINE MED #FARMALIV PÅ INSTAGRAM. VI DELER DE BESTE BILDENE PÅ VÅR INSTAGRAM-KONTO (FARMACEUTENE), PÅ FACEBOOK ELLER I FORENINGENS TRYKKSAKER OG NETTSIDE.

## Farmaceutene på Instagram



Les konkurransereglene og betingelsene på [farmaceutene.no](http://farmaceutene.no).