

EX TEMPORE -VALMISTUS SUOMALAISISSA APTEEKEISSA 2017

Maarit Bäckman
Helsingin yliopisto
Koulutus- ja
kehittämispalvelut HY+
Apteekifarmasian
erikoistumisopinnot
proviisoreille, PD
toukokuu 2017

TIIVISTELMÄ

Työn nimi: Ex tempore -valmistus suomalaisissa apteekeissa 2017

Tiedekunta/Osasto: Koulutus- ja kehittämispalvelut HY+

Laitos: Koulutus- ja kehittämispalvelut HY+

Tekijä: Maarit Bäckman

Työn laji: PD-projektityö

Aika: Kesäkuu 2017

Sivumäärä: 48

Muita tietoja: Ohjaaja FaT Päivi Harjunen

Apteekkariliiton tiedon mukaan noin puolessa suomalaisista apteekeista valmistetaan vielä ex tempore -tuotteita. Tämän tutkimuksen kyselyyn vastanneiden keskuudessa suurimmat valmistusmäärät tai sopimusvalmistuksena ostettujen määrä olivat voiteissa, liuoksissa ja kapseleissa. Steriilivalmistusta oli vain neljässä kyselyyn vastanneessa apteekissa. Keskittäminen muutamaan sopimusvalmistusyksikköön tuo etuja mm. osaamisen suhteen. Liian vähäinen sopimusvalmistajien määrä voi johtaa laadun heikkenemiseen.

Lääkevalmistuksen keskittymiseen johtaneet tärkeimmät syyt ovat olleet lääketaksan jälkeenjääneisyys, raaka-aineisiin ja reagensseihin liittyvät ongelmat, tilojen ja laitteiden kallis ylläpito sekä lääkevalmistuksen mahdollinen luvanvaraisuus. Lääketaksan mukaan hinnoiteltuna ex tempore -valmisteista saatava korvaus ei vastaa valmistukseen liittyviä kustannuksia. Raaka-aineiden ja reagenssien saatavuus on huonontunut viime vuosina ja raaka-aineiden pakkauskoot ovat liian isoja tarpeeseen nähden.

Suomessa ja maailmalla painiskellaan samojen ongelmien äärellä ja kaikki valmistavat tahot tuntuvat olevan kovin yksin miettimässä oman apteekin valmistukseen liittyviä vaatimuksia ja niiden täyttämistä. Mietitään, mistä tietoa löytää ja mikä on riittävä laatutaso oman apteekin valmistustoiminnassa. Tulevaisuudessa olisi järkevää yhdistää voimia ja luoda yhteistyö- ja keskustelukanava ex tempore -valmistusta käsitteleviin asioihin kuten omasta laatuasosta, hankintakanavista ja hankalista valmistettavista.

Viranomaisena Fimean tehtävä on valvoa apteekkien lääkevalmistusta. Laatutason pitää olla kohdallaan valmistusmäärään nähden. Mitä laajamittakaavaisempaa valmistus on, sitä enemmän laatuvaatimuksia tiloille, laitteilla ym. vaatimuksille pitää olla. Riskit kasvavat mitä laajemmalle asiakasjoukolle lääkkeitä toimitetaan. Sopimusvalmistajilla laadun pitää olla hyvin lähellä lääketeollisuuden laatua, koska valmistetut lääkkeet leviävät laajalle käyttäjäkunnalle.

Sopimusvalmistuksena ostettu tuote, olkoon laajamittakaavainen tai ex tempore -tuote, ei ole sama asia kuin tukkuliikkeestä ostettu tuote. Apteekissa on luotava menettely sopimusvalmistuksena ostetun tuotteen vastaanottoon ja apteekkarin on valtuutettava vastaanottoon osallistuva henkilökunta kirjallisesti. Ostava apteekki on vastuussa myymästään sopimusvalmistuksena ostetusta tuotteesta.

Ex tempore-valmistuksella tulee olemaan tarvetta myös tulevaisuudessa. Valmistus on osa farmasistin osaamista, jota kannattaa ylläpitää myös apteekkilaitoksen olemassaolon turvaamiseksi. Farmasisti pystyy ratkaisemaan asiakkaan ongelman ex tempore -valmistuksen keinoin.

Avainsanat: ex tempore -lääkevalmistus, GMP, laatu

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1 Ex tempore -valmistus	3
2.2 Yleisiä valmistukseen liittyviä näkökulmia.....	7
2.2.1 RAAKA-AINEET	8
2.2.2 PAKKAUSMATERIAALIT	9
2.2.3 TOIMINTAOHJEET	10
2.2.4 SÄILYVYYS JA KELPOISUUSAIKA.....	10
2.2.5 DOKUMENTOINTI.....	11
2.2.6 ANALYTIikka	12
2.2.7 LAADUNVARMISTUS	13
2.3 Tilojen, laitteiden ja valmistusvälineiden valintaan liittyviä näkökohtia.....	16
2.3.1 OLOSUHDESEURANTA	17
2.4 Sopimusvalmistus	17
2.5 Tulevaisuuden näkymät, ex tempore -kalvojen valmistaminen.....	18
2.6 Ex tempore -valmistus maailmalla	18
2.6.1 EX TEMPORE -VALMISTUS PORTUGALISSA.....	19
2.7 Euroopan farmakopea ja muut viralliset ohjekirjat.....	20
2.8 Viranomaistahot.....	22
2.9 Ex tempore -kapselien erityispiirteitä	23
3. KOKEELLINEN OSA	25
3.1 Materiaalit ja menetelmät.....	25
3.2 Tulokset.....	25
3.2.1 VALMISTUKSEN LAAJUUS	26

3.2.2 SOPIMUSVALMISTUS	28
3.2.3 SOPIMUSVALMISTUKSENA VALMISTETTAVAN TUOTTEEN VASTAANOTTO JA MYYNTI.....	30
3.2.3.1 KARANTEENI JA MYYNTIIN HYVÄKSYMINEEN	31
3.2.3.2 ANALYYSITODISTUKSEN TARKASTAMINEN.....	31
3.2.3.3 ANALYYSINUMERO JA MERKINNÄT	31
3.2.3.4 PAKKAUS	31
3.2.3.5 EX TEMPORE -VALMISTEIDEN VASTAANOTTO.....	32
3.2.4 KUSTANNUSVERTAILU	32
3.2.5 GMP:n HANKALUUS APTEEKISSA	33
3.2.5.1 RAAKA-AINEET JA REAGENSIT	34
3.2.5.2 TILAT JA LAITTEET	35
3.2.5.3 OLOSUHDESEURANTA	35
3.2.5.4 KOULUTUS JA PEREHDYTYS.....	35
3.2.5.5 DOKUMENTOINTI.....	35
3.2.5.6 KYSELYSSÄ ESILLE TULLEITA NÄKÖKOHTIA.....	36
3.2.5.7 EI HANKALUUTTA.....	36
3.2.6 VALMISTUSPÄÄTÖKSEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT.....	36
3.2.6.1 OSAAMINEN.....	37
3.2.6.2 MUUT	37
3.2.7 YHTEISTYÖ SAIRAALA-APTEEKIN KANSSA	38
3.2.8 LÄÄKEVALMISTUKSEN TULEVAISUUS APTEEKKISEKTORILLA JA OMASSA APTEEKISSA.....	39
3.2.9. UUDET MENETELMÄT EX TEMPORE -VALMISTUKSESSA	40
3.2.10 VALMISTUKSEN JATKUVUUS OMASSA APTEEKISSA JA MAHDOLLISET ESTEET	41
3.3 Pohdinta	42
4. YHTEENVETO	45
5. KIRJALLISUUSLUETTELO.....	47
LIITE 1. Saatekirje	
LIITE 2. Kyselylomake	

1. JOHDANTO

Ex tempore -valmiste on apteekissa tilauksesta valmistettava itsehoito- tai reseptilääkevalmiste, joka toimitetaan välittömästi asiakkaalle. Ex tempore -valmisteen määrätessään lääkäri ottaa vastuun käyttötarkoituksesta ja annostelusta. Vastuu valmistetun lääkkeen laadusta on valmistavalla apteekilla. Ex tempore -valmistetta ei ole tutkittu myyntiluvallisten valmisteiden tapaan.

Hallitus esitti joulukuussa 2014 muutoksia lääkelakiin ex tempore -valmistuksen osalta (HE 326/2014). Eesityksessä mainittiin, että apteekkien lääkevalmistus muutetaan kokonaan luvanvaraiseksi toiminnaksi. Tavoitteena on varmistaa apteekissa valmistettavien lääkkeiden laatu ja turvallisuus. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) myöntäisi luvan lääkevalmistukseen, mikäli apteekin toiminta täyttää lääkevalmistuksen edellyttämät vaatimukset. Apteekissa voitaisiin valmistaa lääkkeitä vain, jos potilaan hoitoon ei olisi saatavilla myyntiluvallista tai rekisteröityä lääkevalmistetta tai lääkevalmistus olisi lääketieteellisesti ja hoidollisesti perusteltua. Tämän perustelun suorittaa ex tempore -reseptin kirjoittava lääkäri, joka jokaisen potilaan kohdalla valitsee potilaalle parhaan hoitovaihtoehdon. Lääkevalmistuksen luvanvaraisuudelle annettaisiin siirtymäaikaa helmikuun 2018 loppuun saakka. Lain oli tarkoitus tulla voimaan 1.3.2015, kuitenkin mitään edellä mainituista kohdista ei olla vielä viety lääkelakiin.

Mitä enemmän yksittäisen apteekin pienimuotoinen lääkevalmistus saa tukea viranomaisen taholta, sen todennäköisemmin se säilyy Suomessa. Ex tempore -valmistukselle tulee aina olemaan tarvetta, koska lapsille, vanhuksille tai eläimille ei aina löydy sopivaa kaupallista valmistetta (Allen 2012). Myyntilupamenettelyjen kalleus, Suomen pieni markkina-alue ja hankala kieli rajoittavat joidenkin uusien lääkkeiden rekisteröintiä Suomeen. Vuonna 2019 voimaan astuvan lääkeväärennösdirektiivin mukanaan tuoma pakkausten merkitseminen näpelöinnin estävällä koodilla tuo lääketeollisuudelle isot maakohtaiset kustannukset, joka osaltaan voi vähentää Suomeen saatavia tuotteita. Esimerkkinä ex tempore -valmistuksen tarpeellisuudesta mainittakoon vuonna 2009 sikainfluenssaan käytettävän lapsille sopivan Tamiflun saatavuusongelma. Silloin apteekit Suomessa ja muualla maailmassa valmistivat kapsелеista lapsille

sopivaa suspensiota. Valmistusperiaatteista annettiin valtakunnalliset ohjeet Fimean taholta.

Yksityisapteekeissa koetaan, että lainsäädäntö ja vaatimukset kiristyvät. Mahdollinen ex tempore -valmistuksen luvanvaraisuus johtaa entistä enemmän keskittymiseen ja sopimusvalmistukseen. Lääketaksa on ex tempore -valmistuksen osalta kaukana toteutuneista kustannuksista. Varteenotettavia sopimusvalmistajia tarvitaan lisää, jotta sopimusvalmistukseen saataisiin kilpailua.

Yksityisapteekit eivät ole tehneet paljonkaan kustannusvertailua oman valmistuksen ja sopimusvalmistuksen välillä. Useimmat ovat lopettaneet tilojen puutteeseen, kustannuksiin ja kysynnän vähenemisen vuoksi. Raaka-aineiden ja reagenssien saatavuus ja huonot kestoajat ovat olleet merkittävä tekijä valmistuspäätöstä tehtäessä. Useassa apteekissa valmistus on säilytetty asiakaspalvelumuotona vaikka kustannuksia ei välttämättä saadakaan katettua.

Suomessa yliopistolla on vähennetty lääkevalmistuksen opetusta viime vuosina. Oppilaat tai nuoret farmasistit eivät välttämättä enää osaa valmistuksen perusasioita tullessaan apteekkiin. Maailmalla lääkevalmistusta sen sijaan pidetään edelleen tärkeänä osana farmasistin osaamista, halutaan oppia ratkaisemaan asiakkaan ongelma ex tempore -valmistuksen keinoilla. Ainakin USA:ssa ja Hollannissa ex tempore -valmistus on lisääntynyt uudelleen viime vuosina (Allen 2012, Kochanowska-Karamyan 2016).

PD-projektityöni tarkoitus on kartoittaa lääkevalmistuksen nykytilaa ja laajuutta suomalaisissa yksityisapteekeissa sekä selvittää ongelmakohtia lääkevalmistuksen jatkuvuudessa. Projektityössä pohditaan mikä on lääkevalmistuksen tulevaisuus ja milloin ex tempore -lääkevalmistuksesta voisi olla hyötyä.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

Fimean lääkevalmistusmääräys määrittelee ex tempore -valmistusta, laajamittakaavaista valmistusta ja sopimusvalmistusta (Fimea 6/2011). Ex tempore -valmiste on yhdelle asiakkaalle välittömään käyttöön toimitettava valmiste. Laajamittakaavainen tai varastoon valmistettava on varastoinnin kautta myyntiin toimitettava valmiste. Sopimusvalmistus on kahden apteekin sopimukseen perustuvaa ex tempore tai laajamittakaavaista -valmistusta, josta tilaaja-apteekki on vastuussa. Valmistuksen laatutason pitää kasvaa mitä laajamittakaavaisempaa valmistus tai sopimusvalmistus on. Lääkevalmistusmääräys koskee apteekkia, sairaala-apteekkia ja sopimusvalmistusta. Valmistuksen laajuus apteekeissa vaihtelee yksittäisistä ex tempore -resepteistä laajaan lähes teollisuusmittakaavaiseen sopimusvalmistukseen. Tästä johtuen kaikilla osapuolilla on hankalaa asettaa valmistuksen laatukriteerit oman valmistuksen laajuutta vastaavaksi.

2.1 Ex tempore -valmistus

Apteekkarilla on velvollisuus tuottaa alueensa lääkehuolto- ja valmistuspalvelut ja valmistaa tai valmistuttaa alueensa ex tempore -lääkkeet. Apteekkari voi valmistuttaa yksittäisiä lääkevalmisteita toisessa apteekissa (Läkelaki 1987/395 12 §). Valmistuttaja vastaa sopimusvalmistuksena valmistetun lääkkeen laadusta ja valmistuksen asianmukaisuudesta (Fimea 6/2011).

Farmasistit ovat kautta aikojen valmistaneet lääkkeitä (Kochanowska-Karamyan, 2016). Valmistus apteekeissa alkoi vähentyä 1950-luvulla, kun lääkkeiden teollinen valmistaminen lisääntyi. Vuonna 2007 ex tempore -reseptien osuus toimitetuista resepteistä Suomessa oli n. 0,23 % (Häkkinen, Niskanen 2010). Valmistuksen opetus on myös vähentynyt teollistumisen myötä. Tällä hetkellä apteekki- ja valmistus lisääntyy jälleen mm sen vuoksi, että ex tempore -tuotteella voidaan räätälöidä potilaalle yksilöllinen lääkitys.

Ensimmäiset säilyneet valmistusdokumentit ovat 2000 vuotta vanhoja (Kochanowska-Karamyan, 2016). Silloin erikoistuttiin lääkekasveihin, joista valmistettiin lääkkeitä. 1930-luvulla 75 % toimitetuista lääkkeistä oli apteekissa valmistettuja, 1970 -luvulla enää 1 %. 1980-luvulla valmistettavien lääkkeiden määrä lähti uudelleen nousuun. USA:ssa kaikki sairaala-apteekit ja 80 % yksityisapteekeista valmistavat lääkkeitä, 1-8 % toimitetuista lääkkeistä valmistetaan apteekissa. Lääkevalmistus lisääntyy apteekkeissa, koska lääketeollisuuden keskittäminen saa aikaan tuotepuutoksia.

Apteekkariliitossa on tehty vuonna 2006 tutkimus lääkevalmistuksesta suomalaisissa apteekkeissa (Siissalo S, henkilökohtainen tiedonanto 2.3.2017 julkaisematon tutkimus). Silloin noin puolet apteekkeista vielä valmisti asiakkaan tarvitsemat ex tempore -lääkkeet. Kaikki kyselyyn vastanneet apteekit ostivat sopimusvalmistuksena osan lääkkeistä. Toimitusmäärät apteekkeissa vaihtelivat välillä 4 - 675 ex tempore -reseptiä vuodessa, keskimäärin 238 reseptiä apteekissa vuositasolla. Valmistettavat tuotteet ja niiden kirjo olivat hyvin samanlaisia kuin nykyisinkin; voiteita, liuoksia, annosjauheita ja kapseleita. Peräpuikkoja valmistettiin vain 2 %:ssa apteekkeja. Silloin vielä 28 % apteekkeista ilmoitti tekevänsä steriilivalmistusta; lähinnä hammaslääkevalmisteita ja insuliinipumppusäiliöiden täyttöä. Lääkevalmistusta pidettiin tärkeänä apteekin toimintana mm. kriisiajan lääkehuollon turvaamisen kannalta. Vuonna 2007 tehtyyn tutkimukseen vastanneet apteekit pitivät lääkevalmistusta tärkeänä osana apteekin toimintaa (Häkkinen ja Niskanen, 2010).

Kolme suurinta sopimusvalmisteena ostettavaa lääkemuotoa olivat tabletit, annosjauheet ja liuokset (Häkkinen ja Niskanen, 2010). Jo 2007 koettiin suurimmaksi syyksi ex tempore -valmistuksen vähenemiseen tilojen perustamisen ja ylläpidon kustannukset. Lääketaksan mukainen hinnoittelu koettiin vanhanaikaiseksi eikä se vastannut kuluja. Raaka-aineiden saatavuusongelmat sekä isojen pakkauskokojen aiheuttama hävikki olivat myös syitä lopettamiseen. Viranomaisvaatimusten tiukentuminen koettiin ongelmaksi. Kaupallisten valmisteiden hintojen lasku vaikutti apteekin kannattavuuteen eikä kaupallisista valmisteista saatu kompensatiota kannattamattomaan valmistustoimintaan.

Lapset, vanhukset ja eläimet ovat ex tempore -lääkkeiden suurimmat käyttäjäkunnat (Allen 2012). Tablettien ja kapselien nieleminen saattaa olla heille vaikeaa eikä kaikkia valmisteita saa heille soveltuvina lääkemuotoina. Lapsille voidaan valmistaa suussa liukenevia lääkkeitä, tikkareita, liuoksia tai suspensioita, joihin voidaan käyttää makuaineita. Vanhuksille voidaan käyttää iholle annosteltavia lääkevalmisteita. Iholle annosteltaessa vältetään ongelmat, jotka liittyvät maksan tai munuaisten vajaatoimintaan. Vanhukset saattavat käyttää 2-9 valmistetta päivässä. Ex tempore -valmistuksen keinoilla otettavien annosten määrää voidaan vähentää yhdistämällä montaa eri lääkeainetta samaan kapseliin. Tällainen annostelu saattaa vähentää lääkitysvirheitä ja yliannostusta. Yhdistettäessä eri lääkeaineita samaan kapseliin pitää tarkastaa lääkeaineiden yhteensopivuus keskenään.

Lääkkeet sisältävät mm. laktoosia, väriaineita, säilöntäaineita, gluteenia ja alkoholia, jotka voivat olla ongelmallisia allergikon lääkityksessä (Allen 2012). Monissa tuotteissa on tärkkelystä, joka ei sovellu keliakikoille. Farmasisti pystyy löytämään ratkaisun allergisen potilaan lääkehoitoon välttämällä allergisoivan apuaineen. Ex tempore -valmiste voidaan tehdä ilman säilöntäainetta, koska se toimitetaan välittömästi potilaan käyttöön.

Eläinlääkinnässä ongelmaksi voi muodostua myyntilupaprosessin hintavuus (Allen 2012). Yritykset saattavat hakea myyntiluvan vain eläinlajeille, joilla tutkimukset on tehty tai yleisimmille eläinlajeille, kuten kissoille ja koirille. Tästä seuraa myyntiluvallisten valmisteiden puuttumista useille eläinlajeille. Oikea eläinlajikohtainen annos on helppo räätälöidä ex tempore -valmisteeseen. Eläinten fysiologia tuo omia rajoitteita lääkeaineiden käytölle. Eroja on imeytymisessä, metaboliassa, jakaantumisessa ja eliminoitumisessa eri eläinlajien välillä. Lääke- ja apuaineiden soveltuvuus eri eläinlajeille vaihtelee jossain määrin. Ex tempore -valmiste voidaan maustaa eläimelle sopivaksi.

Asiakkaalle ex tempore -valmisteen hinta voi olla liian kallis tai toisaalta halvempi kuin kaupallinen valmiste. Jos valmiste on liian kallis eikä siitä saa sairausvakuutuslain (2004/1224) mukaista lääkekorvausta voi asiakkaan lääkitys jäädä toteutumatta. Toisaalta on useita esimerkkejä valmisteista, joita valmistetaan, koska erityisluvallinen

valmiste tai kaupallinen valmiste on liian kallis asiakkaalle eikä siitä saa lääkekorvausta. Tämä on epäkohta, jota toivoisi viranomaisten pohtivan, koska kaupallinen valmiste on kuitenkin aina turvallisempi vaihtoehto asiakkaalle. Esim. kaupallinen siklosporiinisilmätippa 30 annospipettiä maksaa ennen lääkekorvausta n. 110 euroa asiakkaalle ja 4 x 10 ml pullo ex tempore -valmisteena n. 35 – 50 euroa. Kaupallinen morfiiniliuos maksaa noin 20 euroa asiakkaalle. Tätä Kansaneläkelaitos ei korvaa. Ex tempore -liuoksesta saa korvauksen, jolloin hinta asiakkaalle on noin 3 euroa.

Lääkepuutokset voivat aiheuttaa hoidon viivästymisen tai puutteellisuuden (Allen 2012). FDA:n (Food and Drug Administration) sivuilla saattaa olla jatkuvasti satakunta tuotetta puutoslistalla mm. syöpälääkkeitä, anesteetteja ja elektrolyyttejä. Puutoslistalle saattaa päätyä tuotteita myös valmistajan taloudellisten ongelmien vuoksi.

2.1.1 ASEPTINEN VALMISTUS

Aseptisessä valmistuksessa yhdistetään kaksi tai useampia valmiiksi steriilejä raaka-aineita ja pakataan tuote steriiliin pakkausmateriaaliin, tällöin lopputuotteen on oltava steriili (Allen 2012). Esimerkkivalmisteita ovat siklosporiinisilmätipat, insuliinilaimennokset tai kipukasettitäytöt. Aseptisen valmistuksen lopputulos riippuu tekijän osaamisesta yhdistää steriilit lähtöaineet kontaminoimatta niitä itsestään, muista lähtöaineista tai pakkausmateriaaleista. Alalla on elänyt vahvana käsitys aseptisesta valmistuksesta kortisonivoiteiden osalta. Mikään lähtöaine kortisonivoiteen valmistuksessa, valmistusastiat tai pakkausmateriaalit eivät ole steriilejä, joten lopputuotekaan ei voi olla steriili. Aseptisen työmenetelmän toimivuus osoitetaan elatusainetäytöllä, jossa aseptista valmistusta matkimalla tehdään koevalmiste, jonka steriiliys tutkitaan. Jos haluaa osoittaa valmistuksen puhtautta kortisonivoiteiden valmistuksessa elatusainetäytöllä, tulee huomioida, että mahdollinen kasvu elatusaineessa voi olla peräisin mm. tiloissa leijuvista hiukkasista, jotka ovat joutuneet tuotteeseen, astioista tai tarvikkeista, raaka-aineista tai työntekijästä. Vaikka steriilivalmistuksessa tai aseptisessä valmistuksessa ihminen on suurin kontaminaation aiheuttaja, tätä ei voi yleistää ei-steriiliin valmistukseen, jossa mahdollisia kontaminaatiolähteitä on liian paljon.

2.2 Yleisiä valmistukseen liittyviä näkökulmia

Farmasisti on vastuussa valmistamansa valmisteiden vahvuudesta, laadusta sekä puhtaudesta (Allen 2012). Valmistelle pitää valita sopiva pakkausmateriaali ja etikettimerkintöjen pitää vastata lainsäädännön vaatimuksia. Lääke on valmistettava hyviä tuotantotapoja ja ammattitaitoa noudattaen. Farmasistin on jatkuvasti pidettävä yllä valmistustaitoja osallistumalla koulutuksiin, tutustumalla kirjallisuuteen ja konsultoimalla kollegoita.

Valmistuspäätöstä harkittaessa on huomioitava seuraavia seikkoja (Allen 2012):

- ovatko yksittäisten aineiden fysikaaliset, kemialliset ja terapeuttiset ominaisuudet yhteensopivia keskenään
- lääkeaineen lääketieteellinen ja farmaseuttinen käyttötarkoitus
- onko kaupallista vaihtoehtoa
- voidaanko aineiden laatu ja puhtaus varmistaa
- onko farmasistilla riittävä osaaminen lääkkeen valmistukseen
- löytyykö kirjallisuustietoa valmisteiden käytöstä, valmistuksesta, säilyvyydestä ja säilytyslämpötilasta
- onko mahdollista tehdä laatua koskevia perustutkimuksia valmisteesta; esim. kapselien jakelutarkkuus, liuoksen pH, steriilitestaus ja/tai endotoksiinit steriilivalmisteille
- laadunvarmistustoimina vähintään tuotteen ulkonäön tarkastelu
- ovatko prosessit, dokumentaatio, valmistustilat ja laitteet kunnossa.

Valmistusta harkittaessa on lisäksi mietittävä, onko lääkeaineen mahdollista imeytyä valmisteesta, onko ajateltu antoreitti oikea ja saadaanko aikaan paikallinen vai systeeminen vaikutus (Allen 2012). Oraalisesti annostelluiksi tarkoitetuista valmisteista tarkastetaan, onko lääkeaine stabiili mahan pH:ssa tai onko lääkeaineella kohonnut ensikierron metaboliariski maksassa. Kaupallisen valmisteiden sisältämät apuaineet ja niiden merkitys lopullisessa ex tempore -valmisteessa pitää ottaa huomioon, silloin kun kaupallista valmistetta käytetään ex tempore -tuotteen valmistuksessa. Kaupallisen valmisteiden apuaineet voivat aiheuttaa käyttäjälle allergisen reaktion.

Koostumus arvioidaan ennen valmistusta, onko tuote määrättyllä annoksella turvallinen verrattuna ajateltuun indikaatioon (Allen 2012). Reseptiä varten tarvittavien aineiden tarvemäärät lasketaan, valitaan oikeat ja puhtaat välineet valmistusta varten. Pukeudutaan suojavaatteisiin ja käsineisiin huomioiden valmistajan turvallisuus ja valmistettava tuote. Tarkastetaan valmistustilan, välineiden ja laitteiden puhtaus. Pakkausmateriaali valitaan siten, että se suojaa tuotetta ja tuote säilyy pakkauksessa luvatus ajan. Tehdään säilyvyys- ja yhteensopivuusarviointi. Valmistetaan tuote farmaseuttisella ammattitaidolla.

Lopuksi toinen farmasisti tarkastaa tuotteen ulkonäön ja saannon. Lisäksi tarkastetaan lääkemuodon mukaisesti suoritettut prosessikontrollit kuten annosvaihtelu tai pH. Dokumentointi on apteekin ohjeen mukainen ja se sisältää käytetyt laitteet ja tarvikkeet. Lopuksi tarkastetaan etiketti, jonka pitää vastata viranomaisvaatimuksia.

2.2.1 RAAKA-AINEET

Jotta lopputuote on laadukas, pitää huolehtia, että lääkeaineen ja apuaineiden valmistajat ovat laadukkaita (Allen 2012). On suositeltavaa hankkia saman valmistajan raaka-ainetta, mikäli mahdollista. Saman valmistajan raaka-aine on yleensä samaa laatua kuin ennenkin. Tämä on erityisen tärkeää silloin kun esimerkiksi raaka-aineen hiukkaskoolla tai muulla fysikaalisella ominaisuudella on merkitystä lopputuotteen laatuun.

Vaikuttavan aineen annos voi olla suolamuodossa tai puhtaana kemikaalina. Suolan vastaavuus vs. vaikuttava aine ilmoitetaan lopputuotteen etiketissä. Valmistajan vastuulla on varmistaa käytetäänkö lääkeaineesta kemikaalia itseään vai sen suolamuotoa. Tiedon lähteenä voi käyttää farmakopean monografiaa, pakkausseteliä tai valmisteyhteenvetoa, kaupallisen valmisteen valmistajaa tai lääkäriä.

Useimmat lääkeaineet ovat heikkoja happoja tai heikkoja emäksiä, siksi niistä käytetään suolamuotoa lisäämään vesiliukoisuutta. Esterimuodossa olevat lääkeaineet edistävät lääkeaineen liukoisuutta, säilyvyyttä tai hajoamista annostelun jälkeen. Annos varmistetaan samoin kuin suolamuotoisten lääkeaineiden. Lääkeaine saattaa olla käytössä useina suolamuotoina, jolloin on erityisen tärkeää laskea oikea annos

lopulliseen valmisteeseen huomioiden suola tai esteri.

Lähtöaineiden on mielellään oltava farmakopean monografian täyttäviä. Jollei monografian mukaista lääkeainetta ole käytettävissä, käytetään mahdollisimman laadukasta esim. elintarviketeollisuuteen kelpaavaa raaka-ainetta. Aineiden on täytettävä ne laatuvaatimukset, jotka monografiassa määritellään. Analyysitodistuksessa kerrotaan erän analyysitulokset. Vesipitoisuutta ei raaka-aineessa huomioida, jollei se ylitä farmakopeassa mainittua kosteuden rajaa. Suolamuodot ja niiden vastaavuus vaikuttavaan aineeseen pitää huomioida.

Raaka-aineet pidetään hyvin suljetuissa astioissa ja varotaan raaka-aineiden altistumista kosteudelle. Purkkia pidetään punnitessa auki mahdollisimman lyhyen aikaa, jottei ilman kosteus tai valo ehdi vaikuttaa aineeseen.

Kaupallista valmistetta käytettäessä pitää huomioida kaupallisen valmisteen apuaineet; niiden vaikutus tehoon, turvallisuuteen, säilyvyyteen ja pitoisuuteen. Säädellysti lääkeainetta vapauttavia valmisteita ei pidä käyttää ex tempore -valmisteissa ellei niiden sopivuutta ole varmistettu. Kaupallisista valmisteista dokumentoidaan kauppanimi ja eränumero ex tempore -valmisteen erädokumentaatioon.

2.2.2 PAKKAUSMATERIAALIT

Pakkausmateriaali ei saa reagoida fysikaalisesti tai kemiallisesti pakattavan tuotteen kanssa (Allen 2012). Mikäli pakkausmateriaali reagoi valmistetun tuotteen kanssa, pakkausmateriaali voi vaikuttaa tuotteen turvallisuuteen, vahvuuteen, laatuun, tai puhtauteen. Valitaan tiiviisti suljettava, valolta suojaava pakkausmateriaali. Lasia pidetään inerteimpänä pakkausmateriaalina. Kaikki aineet, jotka säilyvät muovissa eivät välttämättä säily lasissa.

Kaupalliset pahvipakkaukset otetaan pois ennen valmistustilaan tuomista. Pahvipakkaukset sisältävät bakteerien itiöitä, jotka saattavat jäädä tilaan ja sopivien olosuhteiden vallitessa voivat alkaa lisääntyä. Pahvipakkausten välttäminen steriilivalmistustilassa on erityisen tärkeää, koska itiöt joutuessaan steriilivalmisteeseen

ja otollisiin olosuhteisiin saattavat alkaa kasvaa ja siten tuhota valmistetun steriilituotteen. Steriilivalmisteet ovat usein tarkoitettu vakavasti sairaille potilaille ja niissä olevat bakteerit tai itiöt voivat olla kohtalokkaita.

2.2.3 TOIMINTAOHJEET

Toiminnan ohjeistuksella on suuri merkitys ex tempore -valmistuksessa, koska lopputuotetta ei juuri koskaan voida analysoida (Allen, 2012). Toimintaohjeet takaavat valmistuksen yhtenäisyyden ja jatkuvuuden. Toimintaohjeet on pidettävä ajan tasalla säännöllisillä päivityksillä.

Toimintaohjeita pitää olla liittyen tiloihin ja laitteisiin, henkilökuntaan, raaka-aineisiin, valmistusprosessiin, jatkuvaan laadun parantamiseen, pakkausmateriaaleihin, etikettimerkintöihin, laadunvarmistukseen, säilyvyyteen, kelpoisuusajan määrittämiseen sekä jätteiden hävitykseen. Valmistettavien lääkemuotojen ominaisuuksien tunnistaminen on tärkeä taito ja hyvä ohjeistaa. Fimean lääkevalmistusmääräyksestä löytyy perustiedot tarvittaviin ohjeisiin (6/2011).

2.2.4 SÄILYVYYS JA KELPOISUUSAIKA

Tuotteen säilyvyys on aika, jonka tuote säilyy muuttumattomana alkutilanteeseen verrattuna (Allen 2012). Säilyvyysaika annettaessa huomioidaan lääkeaineen fysikaalisia ja kemiallisia ominaisuuksia ja hajoamiskinetiikkaa kirjallisuutta apuna käyttäen. Valitaan pakkausmateriaali ja säilytysolosuhteet siten, että tuote voi säilyä luvattun ajan. Kelpoisuusajaa pohdittaessa voi huomioida hoidon pituuden, vastaavien kaupallisten valmisteiden kestoajan, kaupallisen valmisteiden valmistajalta saadun tiedon kaupallisen valmisteiden säilyvyydestä sekä säilytysaineiden käyttö. Valmisteiden säilyvyys riippuu myös valmistettavasta lääkemuodosta.

Ex tempore -valmisteiden kelpoisuusajat voivat vaihdella 14 vuorokaudesta maksimissaan 6 kuukauteen (Allen 2012). Lääkkeet on pakattava tiiviisiin, valolta suojaaviin pakkauksiin. Lääkkeille ja kemikaaleille, jotka tiedetään epästabiileiksi, annetaan lyhyemmät kelpoisuusajat. Kaupallista valmistetta käytettäessä ex tempore valmisteen kesto voi olla enintään 25 % jäljellä olevasta kaupallisen valmisteen kestosta tai korkeintaan 6 kuukautta. Näistä valitaan se aika, mikä on lyhyempi. Lääkeaineesta valmistettaessa valmiste voi saada korkeintaan 6 kuukauden kelpoisuusajan. pH, lämpötila, liuotin, valo, ilma, hiilidioksidi, kosteus sekä lääke- ja apuaineiden partikkelikoko voivat vaikuttaa lääkkeen säilymiseen.

Kemiallinen säilyvyys tarkoittaa sitä, että vaikuttavan aineen pitoisuus säilyy määritellyssä pitoisuudessa (Allen 2012). Fysikaalinen säilyvyys tarkoittaa sitä, että valmisteen alkuperäiset fysikaaliset ominaisuudet, kuten ulkonäkö, suutuntuma ja liukoisuus, säilyvät muuttumattomina. Mikrobiologinen säilyvyys tarkoittaa sitä, että valmisteen steriiliys säilyy tai mikrobiologinen kasvu pysyy määritellyissä rajoissa sekä antimikrobiset aineet säilyttävät tehonsa. Terapeuttinen säilyvyys tarkoittaa sitä, että valmisteen vaikutus säilyy samana. Toksikologinen säilyvyys tarkoittaa sitä, ettei valmisteen toksisuus lisäänty.

Fysikaalinen hajoaminen voi johtua polymorfismista, kiteytymisestä, höyryntymisestä tai adsorptiosta. Valmistuksen aikana tulee huomioida, että lääkeaineen adsorptiota voi tapahtua suodattimeen, pakkausmateriaaliin, letkuihin, ruiskuihin, ja muihin valmistuksessa käytettäviin välineisiin.

2.2.5 DOKUMENTOINTI

Dokumentointi tehdään Fimean ohjeita ja määräyksiä noudattaen ja oman tekemisen mukaisesti ohjeistettuna (Allen 2012; Suomen Apteekkariliitto 2010). Eräpöytäkirjaan dokumentoidaan valmisteen koostumus, valmistusvaiheet, käytettyjen raaka-aineiden tiedot sekä käytetyt laitteet ja tarvikkeet. Valmistamiseen liittyvät toimintaohjeet pitää olla perehdytettynä henkilöille, jotka valmistavat tuotteita. Laitteiden dokumentointiin kuuluvat laitteiden kalibroinnit ja huollot.

2.2.6 ANALYTIikka

Analytiikan rooli tulee tärkeämmäksi *ex tempore* -valmistuksessa viranomaisvaatimusten lisääntyessä (Allen 2012). Valmistajan pitää ymmärtää valmistamiensa tuotteiden ominaisuudet ja mitoittaa kemialliset analyysit sen mukaisesti. Lisäksi on ymmärrettävä millainen analyysimenetelmä on riittävä ja kuinka usein analyysi on tehtävä. Analyysimenetelmien on oltava tarkkoja, nopeita, toistettavia ja spesifisiä. Analyysejä voidaan tehdä itse tai niitä voidaan ulkoistaa. Omien analyysien validointi sekä vertailuanalyysit ulkopuolisessa laboratoriossa ajoittain on suotavaa, tällä pystyy todentamaan omien analyysien ja laitteiden luotettavuuden. Vertailulaboratorion tuloksia verrataan omiin tuloksiin ja pohditaan, ovatko ne vertailukelpoisia keskenään.

Ei -spesifisiä analyysimenetelmiä ovat mm. sulamis-, jäätymis-, ja kiehumispiste, tiheys, pH, UV-spektrometria (Allen 2017). Spesifisillä menetelmillä saadaan tarkkoja tuloksia esimerkiksi pitoisuudesta. Tällaisia ovat kaikki kromatografiset menetelmät mm. HPLC, kaasukromatografia ja infrapunaspektrometria. Tuotteesta voidaan analysoida kvantitatiivisia ominaisuuksia, kuten pitoisuus, semikvantitatiivisia ominaisuuksia, kuten endotoksiinit tai kvalitatiivisia ominaisuuksia, kuten steriiliys tai identifiointi. Analyysiä valittaessa otetaan huomioon mm. lääkeaineen liukoisuus, jakautumiskerroin, pKa-arvo, sitoutuminen ja pitoisuus tuotteessa. Saatavilla oleva laitteisto voi määrittellä analysoinnin tasoja. *Ex tempore* -valmistuksessa voidaan aina tehdä fysikaalisia testejä, kuten yhden annoksen paino ja painojen keskiarvo, koko tuotteen paino, pH, ulkonäkö, maku ja haju. Kemiallinen testaaminen on usein pienessä mittakaavassa hankalampaa. Jos tuotteita analysoidaan, pitää lääkemuodosta riippuen päättää, mitä testataan ja milloin tuote testataan; mitä menetelmää käytetään sekä miten tulokset tulkitaan.

USP:n mukainen suositus *ex tempore* -tuotteen pitoisuudelle on 90 - 110 % ellei farmakopea määritä muuta monografiakohtaisesti. Vahvoille kipulääkkeille suositus on 95 -105 % (USP).

Ex tempore steriilivalmisteiden steriiliiydestiin lähetettävien näytteiden on edustettava valmistettavaa määrää ja valmistuksen monimutkaisuutta (Allen, 2012). Monimutkaisuutta arvioitaessa otetaan huomioon onko kyseessä aseptinen valmistus vai loppusteriloitava tuote. Injisoitavista valmisteista tutkitaan lisäksi pyrogeenit endotoksiinitestillä. Autoklavoitaessa tuotteita käytetään steriloinnin onnistumisen mittareina autoklaaviteippiä tai itiöampulleja.

Analysoitavaksi otetaan edustava näyte eräkohtaisesti laajamittakaavaisessa valmistuksessa tai harvemmin valmistettaessa voidaan riskiarvioinnin perusteella päättää, kuinka usein kyseisen tuotteen analyysi tehdään ja mitä analysoidaan (Allen 2017). Kustannusten vuoksi on mietittävä järkevä näytemäärä omaan valmistukseen suhteutettuna. Tuotekohtaisesti mietitään seuraavia näytteisiin liittyviä asioita: edustava näytteiden lukumäärä, edustavan näytteen saaminen, näytteen fysikaalinen olomuoto (kiinteä, neste, kaasu), sekä näytettä varten tarvittava pakkausmateriaali. Pakkausmateriaalia valittaessa on huomioitava voiko tuotenäytteestä tapahtua adsorptiota pakkausmateriaaliin, irtoaako pakkausmateriaalista jäämiä näytteeseen tai vaikuttaako ilma näytteen säilyvyyteen. Säilytysolosuhde, pakastuminen tai jäätymissulamismuutokset matkan aikana voivat tuhota näytteen ennen analyysiä.

Jollei tuotteen analyysissä saavuteta asetettuja vaatimuksia, tehdään OOS -tutkimus (Out-Of-Specification), jolla yritetään löytää syy poikkeavaan tulokseen (Allen 2017). Mahdollisia syitä voivat olla mm. lääkaineen sakkautuminen liuoksessa; on autoklavoitu jotain, mikä ei kestä kuumuutta; seos ei ollut homogeeninen tai sekoitus ei ollut riittävä.

2.2.7 LAADUNVARMISTUS

Tehokas laadunvarmistus takaa, että valmistettu tuote on asianmukaisesti valmistettu ja säilyy luvatus ajan (Allen, 2017). Laadunvarmistustoimien laajuus ja frekvenssi pitää päättää valmistuksen laajuuden mukaan. Laadunvarmistukseen kuuluvat tilat, laitteet ja tarvikkeet. Henkilökunnan koulutus ja perehdytys, riittävät toimintaohjeet, lämpötila- ja olosuhdeseurannat ovat myös laadunvarmistuksen perusteita.

Ex tempore -valmistukseen liittyy erilaisia riskejä, koska ex tempore -valmisteiden kontrollointi on vähäisempää kuin kaupallisten valmisteiden (Kochanowska-Karamyan, 2016). Kesto-aika voidaan määritellä väärin, valmistettu lääke ei ole tehokas tai tuotteen steriiliys ei toteudu. Näistä syistä ex tempore -valmistuksessa tarvitaan kokemusta, taitoja, tietoa ja opetusta. Kunkin maan viranomaisen valvoo ex tempore -valmistusta.

Yksittäisen ex tempore -tuotteen laadunvarmistus voidaan luoda kirjallisilla ohjeilla, joilla saavutetaan tuotteeseen oikea vahvuus, laatu ja puhtaus (Allen 2016c). Eräpöytäkirja sisältää käytettyjen aineiden ja laitteiden tiedot, sekoitusjärjestyksen ja muut tarvittavat ohjeet sekä pakkausmateriaalitiedot. Säilyvyys- ja yhteensopivuustiedot sekoitetuista aineista on tarkastettu kirjallisuudesta. Aineiden punnitustiedot sekä valmistustietojen tarkastaminen toisen farmasistin toimesta on suoritettu. Toimintaohjeissa kerrotaan, mitkä tutkimukset millekin lääke- muodolle toteutetaan ennen asiakkaalle toimittamista.

Virheitä valmistuksessa sattuu todennäköisemmin, jos vastuut ovat epäselviä tai vastuuta ei kanneta (Allen 2016c). Lisäksi riskitekijöinä ovat puutteellinen koulutus, perehdytys, ohjeiden hallinta tai resurssit. Virheen mahdollisuus ex tempore -valmistuksessa kasvaa, mikäli valmistusta tehdään kiireessä. Suurimmat virheet ex tempore -valmistuksessa tapahtuvat laskuissa. Pilkkuvirheet, vastaavuuslaskut tai suureiden muutokset aiheuttavat yleisimmin laskuvirheitä.

Ex tempore -tuotteen valmistuksen yhteydessä tarkastetaan laskut, punnitukset, sekoitusjärjestys, saannot sekä tuotteen ja pakkauksen ulkonäkö (Allen 2016c). Tuotteen säilytysolosuhteet ja kesto-aika perustuu kirjallisuuteen tai säilyvyystutkimuksiin. Pakkausmateriaalin valinta on tarkoituksenmukainen ja etiketöinti lain mukainen. Valmistustekniikka on oikea ja tarkoituksenmukainen. Laitteet ovat toimineet oikein. Valmistus on dokumentoitu ja suoritettu dokumentoinnin mukaisesti.

Kun toimintaohjeet laaditaan toiminnan mukaiseksi ja pidetään ajan tasalla, laatu tulee itsestään toimintaohjeiden mukaiseksi (Allen 2016c). Ohjeistus pitää olla tuotekehityksestä, ostoista, valmistamisesta, laadunvarmistuksesta, materiaalien säilytyksestä, etiketöinnistä ja kestoajan määrittämisestä sekä puhdistuksesta. Ohjeistus pitää sisällään kuinka asiat tehdään, kuka tekee ja miksi tehdään. Ohjeissa annetaan raja-arvoja ja kerrotaan, miten poikkeamatilanteessa toimitaan.

Apteekkariliiton julkaiseman oppaan tarkoitus on opastaa mitoittamaan GMP-toimenpiteet tarkoituksenmukaisella tavalla kunkin apteekin tarkoituksiin (Suomen Apteekkariliitto 2010). Laatu rakennetaan tuotteeseen apteekissa, koska laatua ei voida analyysillä todentaa. Laadun rakentamisen elementtejä ovat tilat, laitteet, valmistusvälineiden kunto, valmistajan osaaminen, työtavat ja dokumentaatio. GMP ja dokumentaatio helpottavat, ohjaavat ja tekevät työskentelystä varmempaa valmistuksen rutiinin vähentyessä.

Opas ottaa kantaa kaikkiin GMP:n osa-alueisiin yleisellä tasolla (Suomen Apteekkariliitto 2010). Jokaisen apteekin on itse sovellettava oppaan neuvot omaan toimintaansa mitoitetuksi. Mitä laajamittakaavaisempaa lääkevalmistus on, sitä enemmän laadunvarmistustoimenpiteitä pitää olla. Lääkkeet leviävät laajempaan jakeluun ja siten myös riskit kasvavat.

Steriilivalmistus on kaikkein vaativinta lääkevalmistusta ja siinä etenkin aseptinen valmistus tai steriilisuodatus (Suomen Apteekkariliitto 2010). Kaikki steriilivalmisteet, jotka voidaan loppusteriloida, steriloidaan autoklaavissa tai kuumailmassa. Jollei tuotetta voida loppusteriloida, se joko valmistetaan aseptisesti yhdistelemällä valmiiksi steriilejä tuotteita siten, että lopputulos on steriili tai tuote voidaan steriilisuodattaa 0,22 µm suodattimen läpi. Aseptinen valmistus ja steriilisuodatus tulee osoittaa elatusainetäytöllä (aseptisen työmenetelmän toimivuus). Täytön tulee muistuttaa valmistettavia tuotteita ja inkuboinnin jälkeen yhdessäkään pullossa ei saa olla samentumaa, joka tarkoittaa bakteerikasvua.

Apteekin varstovalmisteet ja sopimusvalmisteet tutkitaan ennalta määritettyjen

laadunvarmistustoimenpiteiden mukaisesti ennen myyntiin hyväksymistä (Suomen Apteekkariliitto 2010). Ex tempore -tuotteet hyväksytään myyntiin välittömästi mieluiten toisen farmasistin suorittaman valmistuseräpöytäkirjan tarkastamisen jälkeen.

Apteekissa apteekkari valtuuttaa henkilökunnan työskentelemään lääkevalmistuksen parissa. Valtuutus on henkilökohtainen ja voidaan hoitaa esim. perehdytysdokumentin allekirjoituksella apteekkarin ja perehdytetyn henkilön toimesta.

2.3 Tilojen, laitteiden ja valmistusvälineiden valintaan liittyviä näkökohtia

Tilan tulee olla suunniteltu ja järjestetty siten, että se varmistaa laadukkaan valmistamisen (Allen, 2012). Tilojen pitää olla helposti puhdistettavat. Tila puhdistetaan jokaisen työn välissä. Ristikontaminaatiota on pyrittävä välttämään kaikissa työvaiheissa.

Valmistusvälineiden ja -laitteiden pitää olla sellaisia, etteivät ne reagoi kemikaalien kanssa (Allen 2012). Vaa'an ja mittausvälineiden pitää toimia moitteettomasti. Vaa'at ja punnukset sijoitetaan siten, ettei ympäristö vaikuta vaa'an toimintaan (pöly, värinä, lämpö). pH -mittarien, pipettien ja vaakojen kalibroinnit on suoritettava säännöllisesti. Käytettyjä laitteita voi ostaa, kunhan kalibroi ja validoi laitteen ennen käyttöä vastaavasti kuin uutta laitetta ostettaessa.

Kriittisimpien laitteiden, kuten autoklaavi tai vaa'at, toimivuus todetaan jokaisen käyttökerran yhteydessä indikaattoreilla tai punnuksilla (Suomen Apteekkariliitto 2010). Laminaarikaapin toimivuus todetaan kerran vuodessa. Kylmäsäilytyskalusteiden toimintaa seurataan hälytyksillä.

2.3.1 OLOSUHDESEURANTA

Euroopan komission GMP -oppaan Annex 1 antaa tarkat rajat lääkevalmistustilan ilmassa ja pinnoilla havaittavista mikrobeista (Seyfarth 2014). Seurantaa tehdään aina steriililyöskentelyn kriittisissä työvaiheissa.

Olosuhdeseuranta tiloista mitoitetaan omaan valmistukseen, siten että saadaan osoitettua tilan puhtaus riittävällä tasolla (Suomen Apteekkariliitto 2010). Sorminäytteitä otetaan vain steriilivalmistuksessa, muut tuotteet suojellaan työkäsineillä työskentelyn aikana.

Taulukossa 1 on osoitettu, kuinka olosuhdeseurannan taajuus lisääntyy mitä kriittisemmässä tilassa seurantaa tehdään (Seyfarth 2014). Aseptinen valmistus suoritetaan puhtausluokassa A. Siellä olosuhdeseurantaa pitää suorittaa aina kun tilassa on toimintaa. Ilman mikrobipitoisuutta seurataan laskeumamaljoilla ja pintojen olosuhdeseurantaa kontaktimaljoilla.

Taulukko 1. Ilman ja pintojen olosuhdeseurannan taajuus eri puhtausluokissa (Seyfarth 2014).

Tilaluokka	Olosuhdeseurannan taajuus
A-tila	Päivittäin aseptisen valmistuksen yhteydessä.
B-tila	Kriittisten työvaiheiden jälkeen.
C-tila	Kerran viikossa, kuukaudessa tai neljännesvuosittain.
D-tila	Kerran kuukaudessa, neljännes- tai puolivuositin.

2.4 Sopimusvalmistus

Sopimusvalmistusapteekkeja on tällä hetkellä 3 (Helsingin yliopiston apteekki, Töysän apteekki ja Merikarvian apteekki). Sopimusvalmistus on aina laajamittakaavaista valmistusta ja sen on täytettävä lähes lääketeollisuuden laatukriteerit kaikissa valmistuksen ja laadunvarmistuksen vaiheissa.

2.5 Tulevaisuuden näkymät, ex tempore -kalvojen valmistaminen

Lapsille ja vanhuksille valmistetaan suussa sulavia kalvoja annostelun helpottamiseksi (Allen, 2016b). Yhdysvalloissa niiden odotetaan tulevan suosituksi lääkemuodoksi. Kalvot ovat ohuita, nopeasti liukenevia, miellyttävän makuisia sekä miellyttäviä suutuntumaltaan. Kalvojen pitää olla riittävän vahvoja, jotteivät hajoa valmistuksen, pakkaamisen tai käsittelyn aikana.

Kalvot sisältävät hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, polymeeria kalvomuodostajana, pehmittäjää, vaikuttavaa ainetta, makeutusainetta, väriainetta, paksuuntumisainetta, hajottajaa ja syljenerittäjää. Aineksista tehdään liuos, joka levitetään oikeankokoiselle levyille jähmettymään. Jähmettymisen jälkeen levy leikataan oikean kokoisiksi paloiksi. Kalvot liukenevat minuutissa, ovat 2 - 8 cm² kokoisia ja sisältävät maksimissaan 30 mg lääkeainetta. Valmistus saattaa onnistua myös 3D-menetelmällä. Kalvojen laadunvalvonnassa tarkkaillaan painoa, paksuutta, dissoluutiota, hajoamista ja ulkonäköä. Kalvojen säilyvyys on hyvä, jos ne pidetään suojassa lämmöltä ja kosteudelta.

Kalvoja voidaan käyttää paikallisesti tai systeemisesti. Kalvojen vaikutus alkaa nopeasti, koska lääkeaine liukenee niistä nopeasti. Niiden annostelussa ei tarvita vettä, ne ovat mukavia käyttää sekä tehokkaita ja turvallisia.

2.6 Ex tempore -valmistus maailmalla

Yhdysvalloissa ja muualla maailmassa ex tempore -lääkevalmistus on lisääntynyt viime vuosina (Allen, 2012). Tähän on erilaisia syitä, kuten kaupallisten valmisteiden valmistuksen lopettaminen, muualla maailmassa saatavilla olevien valmisteiden puuttuminen omilta markkinoilta, lääkeaineiden huono saatavuus, lapsille tai eläimille suunnattujen valmisteiden puuttuminen sekä lyhyen kestoajan omaavat lääkkeet. Samalla lääkkeenvalmistuksen koulutusta on lisätty yliopistoissa vastaamaan tähän kasvavaan tarpeeseen. Historiallisesti lääkkeiden valmistaminen on aina kuulunut farmasistin osaamiseen oleellisena osana. USA:ssa koulutuksessa korostetaan sitä, että farmasistin pitää ymmärtää, että asiakkaan tarve voidaan ratkaista myös ex tempore

-valmisteella. Taidon ylläpitoa pidetään erittäin tärkeänä ja välttämättömänä ammattiosaamisena. Farmasistilla on oikeus ja velvollisuus valmistaa uniikkeja lääkkeitä asiakkaan tarpeeseen.

Monissa maissa ollaan huolissaan valmistuskoulutuksen vähentämisestä (Kochanowska-Karamyan, 2016). Oppilaitokset voisivat siirtää valmistuskoulutuksen fokusta enemmän ongelmanratkaisutaitojen suuntaan ja lisätä laatikon ulkopuolista ajattelua. Farmasistit ovat ainoa ammattikunta, jolla on osaaminen potilaalle räätälöidyn valmisteiden valmistamiseen. Farmasian opetuksen pitäisi lääkevalmistustaitojen ohella keskittyä ratkaisemaan potilaan ongelma lääkevalmistuksen keinoilla ja osata valmistaa potilaan vaivaan sopiva, turvallinen ja tehokas tuote.

2.6.1 EX TEMPORE -VALMISTUS PORTUGALISSA

Portugalilaisissa apteekeissa valmistetaan yleisimmin ex tempore-valmisteista lasten lääkkeitä ja iholle käytettäviä lääkkeitä (Palmeira-de-Oliveira ym., 2016). Näistä salisyyliivaseliinit, trimetopriimisuspensio, boorihappoliuokset ja minoksidiliiliuokset ovat yleisimmin valmistettuja. Valmistusta pidetään tärkeänä osana apteekin asiakaspalvelua ja ammattitaitoa. Oman valmistuksen etuna pidettiin mm. asiakastyytyväisyyttä, apteekin imagon kohottamista, valmistuksen nopeutta (asiakas saa tuotteen nopeasti) ja tuottoa. Teollinen valmiste ei aina ole sopiva kaikille asiakkaille rajoitteita voivat aiheuttaa esim. asiakkaan ikä, annosmuoto ja apuaineet. Portugalissa ihotautilääkärit kirjoittavat 2-5 ex tempore -reseptiä päivittäin.

Ex tempore -valmisteen pitää täyttää Euroopan farmakopean tai jonkun muun ohjekirjan vaatimukset (Palmeira-de-Oliveira ym., 2016). Valmiste valmistetaan ja toimitetaan farmasistin vastuulla. Kesto aika määritetään kirjallisuuden perusteella, portugalilaisesta farmakopeasta tai konsultoimalla esimerkiksi paikallista apteekkariliittoa. Myös Portugalissa valmistus keskittyy osaan apteekeista, jotka haluavat panostaa valmistukseen. Laatustandardeja pitää kehittää, koska apteekissa valmistettu tuote ei voi olla laadullisesti erilainen tehdasvalmisteseen verrattuna. Kokemuksen tai valmistettavan tuotteen ominaisuuksien tuntemisen puute voi estää valmistuksen apteekissa.

Portugalissa dataa ex tempore -valmistuksesta kerättiin vuoden 2012 ajan (Palmeira-de-Oliveira ym., 2016). Vanhempien apteekkareiden omistamissa apteekeissa valmistus oli aktiivisempaa kuin nuorempien apteekkareiden omistamissa apteekeissa. Valmistus oli keskittynyt isompiin apteekkeihin, joissa oli suurempi asiakaskunta. Steriilivalmisteita valmistettiin vain harvassa paikassa tilavaatimusten vuoksi. Valmistamisen lopettamisen syyt olivat useimmin lääke- ja apuaineiden saatavuus, taloudelliset syyt tai ajanpuute.

Yksi isoimmista puutteista ex tempore -valmisteilla on niiltä puuttuvat turvallisuus- ja biologisen hyväksikäytettävyyden tutkimukset (Palmeira-de-Oliveira ym., 2016). Tukeudutaan kirjallisuusviitteisiin ja sairaalafarmasian kokemuksiin tuotteista. Portugalilaiset toivoivat teollisuudelta tutkimuksia ja tietoa, soveltuuko kaupallinen valmiste ex tempore -valmisteen lähtöaineeksi (esim. tablettien murskaaminen). Tämän tiedon toivotaan löytyvän valmisteyhteenvedosta. Lisäksi toivotaan yhteistä kansainvälistä tietokantaa, josta ex tempore -tuotteiden valmistamiseen liittyviä tietoja voisi hakea.

2.7 Euroopan farmakopea ja muut viralliset ohjekirjat

Euroopan farmakopea on lakisääteinen teos, jota noudatetaan eurooppalaisessa lääkevalmistuksessa lääkemuoatomonografioiden osalta sekä monografioissa viitattujen yleismonografioiden osalta. Muu on ohjaavaa tai neuvovaa tekstiä. Analyysimenetelmiä ei tarvitse validoida, mikäli ne vastaavat farmakopeassa esitettyä menetelmää. Euroopan farmakopean 9. painos on otettu käyttöön 2017 alusta. Monografioista 53 % käsittelee kemikaaleja, loput homeopaattisia, rokotteita, radiofarmaseuttisia sekä biologisia lääkkeitä. 58 aktiivista ryhmää työskentelee Euroopan farmakopean parissa. 28 % ryhmistä työskentelee kemikaalien parissa. Dispensatorium Fennicum on myös viranomaisen hyväksymä ohjekirja. DF:n mukaisia valmisteita voi valmistaa ja myydä kun tuotteet täyttävät kirjassa mainitut laatuvaatimukset.

Euroopan farmakopea on käytössä yli 100 maassa. Euroopan farmakopea otettiin Virossa käyttöön 1990-luvulla. Käyttöönotto on vaikuttanut huomattavasti Virossa markkinoilla olevien lääkkeiden laatuun. Farmakopean koettiin olevan kansallisen

terveyden ja lääkkeiden turvallisuuden perusta.

Euroopan farmakopean yleismonografia 2619 ohjeistaa ex tempore -valmisteen laatunäkökohtia. Monografia astui voimaan 1.4.2013. Monografian sisältö on seuraava:

- Johdanto / *Introduction*
- Määritelmä / *Definition*
- Eettiset näkökohdat ja ohjeet ei-lisensoiduille valmisteille / *Ethical considerations and guidance in the preparation of unlicensed pharmaceutical preparations*
- Valmistus, tuotanto / *Production*
- Testit / *Tests*
- Pitoisuuden määrittäminen / *Assay*
- Pakkausmerkinnät ja säilytys / *Labelling and storage*
- Sanasto / *Glossary*.

Euroopan farmakopea antaa eettisiä näkökohtia ja ohjeita ex tempore -valmisteille. Mitään lääkevalmistetta ei tulisi olla markkinoilla ilman tarkoituksenmukaista myyntilupaa, poikkeuksena ex tempore -tuotteet, jotka on tarkoitettu yksittäisen potilaan tai potilasryhmän erityistarpeita varten. Päädyttyäessä ex tempore -valmisteseen terveydenhuollon ammattilaiset, niin määräävä lääkäri kuin valmistava farmasisti, ovat vastuussa oman vastuualueensa mukaisesti siitä, että valmisteen käyttö on potilaalle turvallista. Lääkkeiden yksilöllisyyden ja potilaskohtaisuuden uskotaan lisääntyvän tulevaisuudessa (bedside manufacturing).

Tulevaisuuden haasteena ovat uusilla teknologioilla tuotetut valmisteet kuten biosimilaarit. Useat uudet molekyylit tulevat tällä hetkellä pienistä kokemattomista yrityksistä, jotka myyvät ne isommille yrityksille. Euroopassa myyntiluvallisten valmisteiden pääsy markkinoille on sekavaa ja myyntilupaprosessit kankeita. Globalisaation vuoksi tarvitaan uusia myyntilupaprosesseja, jotta uudet valmisteet saadaan maailmanlaajuiseen käyttöön. 20 % maapallon väestöstä käyttää 80 % laadukkaista lääkkeistä, toisin sanoen hyvinvoivissa länsimaissa asuvat ihmiset.

Euroopan farmakopea sisältää tällä hetkellä 16 FPM (finished product monograph) monografiaa. Monografiat perustuvat kaupan olevien valmisteiden laatuvaatimuksiin eli

ovat viranomaisen hyväksymiä.

EDQM:llä (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) on työryhmä, joka kerää eurooppalaista lastenlääkeformulaaria. Siihen tullaan keräämään yleisimmin käytettyjen lapsille suunnattujen valmisteiden formulaatioita ja niihin liittyviä laatuäkökohtia. Tarkoitus on tulevaisuudessa käyttää teosta apuna lasten lääkkeiden ex tempore -valmistuksessa.

2.8 Viranomaistahot

Viranomaiset ovat siirtymässä informaation jakamisesta työn jakamiseen. Kaikilla ei ole resursseja hoitaa lääkevalvontaa itse. Viranomaiset luottavat toisiinsa ja tekevät mm. tarkastustoimintaa yhteistyössä. Eurooppa tekee yhteistyötä Afrikan maiden kanssa. Meksiko hyväksyy mm. USA:ssa ja Sveitsissä hyväksytyt myyntiluvat. Yhteistyö eri tahojen välillä on ehdottoman tärkeää, jotta turvallisuus ja laatu tuotteissa säilyvät. Esimerkiksi lääkkeiden poisvedot ovat lisääntyneet vuositasolla vuoden 2009 kahdesta kappaleesta vuoden 2014 37 kappaleeseen. EMA (The European Medicines Agency) ja EDQM tekevät yhteistyötä mm. näytteenotossa ja säilyvyystutkimuksissa kolmella eri ilmastovyöhykkeellä, GMP-, CEP- (Certificate of suitability) ja API-tarkastuksissa sekä uusien valmistusmenetelmien hyväksymisessä.

HMA (Head of Medicines Agencies) johtaa kansallisia lääkeviranomaisia Euroopassa. Heidän tehtäviään on mm. antimikrobisen resistenssin vastainen työ, myyntilupaprosessien yhtenäistäminen, yhteistyö Euroopan ulkopuolelle sekä biosimilaarien kansallisten näytteiden tutkimus.

ICH (International conference of harmonization) yhtenäistää laatuvaatimuksia ja analyysimenetelmiä.

ICMRA on viranomaisten yhteisö, joka järjestää mm. koulutusta viranomaisille sekä antaa erilaisia lausuntoja (esim. Ebola-statement).

IGDRP on geneeristen lääkkeiden yhteisö, joka työskentelee lääkeaineiden parissa (DMF Drug Master File ja ASMF Active Substance Master File).

IPRF on viranomaisjärjestö, joka työskentelee biosimilaarien, geeniterapian ja nanolääkkeiden parissa.

WHO toimii kaikissa tarkkailijajäsenenä.

Erilaisia ja uusia spektroskopiamenetelmiä kehitetään jatkuvasti (NIR, MIR, Raman) (Rose 2016). Kehittyneemmillä tekniikoilla voidaan erottaa lääkeaineen ja yksittäisen apuaineen jakautuminen yksittäisessä tabletissa. Tämä on helppo tapa nähdä onko tabletissa ollenkaan vaikuttavaa ainetta. Menetelmää käytetään mm. lääkeväärennösten toteamiseen. Ruotsin viranomaisen toimesta tutkittiin 21 simvastatiinia sisältävää valmistetta 14 valmistajalta LC-MS -menetelmällä. Tutkimuksessa pystyttiin määrittämään, mikä valmisteista sisälsi kenen raaka-ainevalmistajan lääkeainetta.

2.9 Ex tempore -kapselien erityispiirteitä

Kapselien ex tempore -valmistus on lisääntynyt viime vuosina (Allen, 2016a). Tähän on erilaisia syitä kuten tuotteiden poistuminen markkinoilta vähäisen kysynnän vuoksi, joillekin potilaille tabletin nieleminen on hankalaa, samaan kapseliin voidaan laittaa useaa eri lääkeainetta ja siten yhden potilaan tarvitsemien eri valmisteiden määrää voidaan vähentää. Kapselin voi niellä sellaisenaan tai sen voi avata ja sisällön voi sekoittaa ruokaan tai juomaan. Kapseleita voi käyttää myös rektaalisesti tai vaginaalisesti kostutettuna esim. perusvoiteella tai öljyllä. Lisäksi kapselin voi valmistaa siten, että lääkeaineiden vapautuminen siitä nopeutuu tai hidastuu. Kovat ja pehmeät liivatekapselit suojelevat lääkeainetta ja peittävät lääkeaineen pahan maun. HPMC-kapseleita voi tarjota vegaaneille. Kapselit ovat joustava lääkemuofo ja räätälöitävissä potilaskohtaisesti, säilyvyys on hyvä ja niitä on helppo käyttää.

Lääke- ja apuaineiden partikkelikoko pitää olla sama, jottei kapseloinnin aikana massassa pääse tapahtumaan erottumista (Allen 2016a). Aineet seulotaan ja massa sekoitetaan geometrisessä sarjassa morttelissa tasaiseksi. Kapselin sisällön määrä määritetään mittalaseilla oikeaan tilavuuteen. Täyteaineen määrä punnitaan, jotta voidaan kirjata kapselin sisällön koostumus valmisteiden etikettiin. Kapseliin saa mahtumaan eri määrän ainetta, riippuen siitä kuinka paljon massaa pakotetaan kapselin sisälle. Kapselien täytössä pitää huomioida, että eri puolilla kapselilautaa kaikki kapselit tulevat samalla lailla täytetyiksi. Jauhetta ei saa liialti pakottaa kapseleihin, että jakelutarkkuus kapseleissa on oikein. Painokontrolli kapseleista kertoo täytön laadusta; edustava näyte

kapselierästä punnitaan yksitellen ja loput 10 kappaleen erissä. Tyhjien gelatiinikapselien paino voi vaihdella 15 %. Magnesiumstearaattia voidaan käyttää kapseloinnin liukuaineena. Nestettä imeviin lääkeainekapseleihin voi lisätä tärkkelystä tai magnesiumoksidia sitomaan nestettä. Nesteytyviä lääkeaineita voi sekoittaa inerttiin apuaineeseen. Jos raaka-aine on kovin höttöistä, voidaan sekaan laittaa muutama tippa vettä, alkoholia tai mineraaliöljyä kapseloinnin helpottamiseksi.

Kapselikuoret sisältävät 10 - 15 % kosteutta ja lisäksi gelatiini voi imeä 10 kertaa painonsa verran vettä. Tyhjiä gelatiinikapseleita säilytetään tasaisessa kosteudessa huoneenlämmössä. Liika kosteus saa kuoret pehmenemään ja liian vähäinen kosteus halkeilemaan.

Kapselivalmisteen säilyvyys on hyvä, koska kuori suojaa sisältöä. Kapselit on syytä suojata lämmöltä ja kosteudelta. Jos kapseleiden vaikuttava aine otetaan kaupallisesta valmisteesta, voidaan ex tempore -tuotteelle antaa 25 % kaupallisen valmisteen jäljellä olevasta kelpoisuusajasta kestoaikaa tai maksimissaan 6 kuukautta. Käytetään sitä aikaa, joka on lyhyempi. Jos kapselit valmistetaan raaka-aineesta, voidaan maksimissaan antaa 6 kuukauden kelpoisuusaika.

3. KOKEELLINEN OSA

3.1 Materiaalit ja menetelmät

Kyselytutkimus toteutettiin yhteistyönä Suomen Apteekkariliiton kanssa. Apteekkariliitosta lähetettiin sähköpostilla webropol-linkki kaikkiin suomalaisiin apteekkeihin. Kysely oli avoinna marraskuussa 2016 sekä tammikuussa 2017. Kummallakin kerralla lähetettiin muistutusviesti apteekkeihin, jotka eivät olleet vielä kyselyyn vastanneet. Kysely avattiin uudelleen, koska marraskuussa vastauksia saatiin alle 100 apteekista ja vastauksia haluttiin useammasta apteekista.

3.2 Tulokset

124 apteekkia (21 % Suomen apteekkeista) vastasi kyselyyn. Kysymyksestä riippuen vastauksia tuli 55 - 118. Mukana oli maaseutuapteekkeja, kaupungissa kauppakeskuksissa sijaitsevia apteekkeja ja lähiöapteekkeja ympäri Suomen. 68 apteekkia vastasi, että heillä on vielä valmistustoimintaa, 50 apteekissa valmistusta ei enää ollut (Kuva 1).



Kuva 1. Apteekkien jakauma valmistaviin ja ei-valmistaviin apteekkeihin (n=118).

Valmistusta ylläpidetään, koska halutaan palvella asiakkaita kokonaisvaltaisesti ja halutaan palvella kaikki asiakkaat. Valmistusta pidetään apteekin itsestään selvänä perinteisenä perusosaamisena. Pohjois-Suomessa koetaan, että on välttämätöntä pitää oma valmistus pitkien välimatkojen vuoksi. Enimmäkseen valmistetaan ei-steriilejä

voideseoksia, liuoksia ja annosjauheita. Joillakin apteekeilla on vielä omavalmisteita mm. yskänlääkkeitä ja palovammavoiteita. Jossain apteekissa ylläpidettiin jakeluun tai pakkaamiseen soveltuvaa tilaa.

Syitä valmistuksen lopettamiseen ovat olleet:

- sopivien tilojen puuttuminen
- tilojen puhtausvaatimukset koetaan mittaviksi
- sopimusvalmistuksen käyttö
- ex tempore -valmistukselle ei ole ollut tarpeeksi kysyntää
- vaatii liikaa resursseja tilojen ja henkilökunnan suhteen
- ei kiinnostusta
- keskittyminen muiden tuotteiden myyntiin ja asiakaspalveluun
- laboratorion ylläpito, koulutus ja työaika kallista
- lopetettu tulevien lakimuutosten vuoksi
- kustannustehottomuus.

3.2.1 VALMISTUKSEN LAAJUUS

Valmistettujen lääkevalmiste-erien määrä vaihteli 3 - 341 erään vuodessa, keskiarvo 77 erää vuodessa. 18 apteekissa erien määrä oli yli 100 vuodessa. 37 apteekissa valmistettiin vähemmän kuin 50 erää vuodessa. Osa apteekeista ilmoitti valmistavansa kaiken itse ja osa kertoi tilaavansa kaiken sopimusvalmistuksena. Harvinaisempia raaka-aineita sisältäviä tilauksia ohjataan Yliopiston Apteekkiin tai lähiseudun muuhun apteekkiin, jossa valmistusta vielä ylläpidetään.

Apteekit valmistavat itse mm. rikki-, kortisoni-, salisyylihappo-, diltiatseemi- ja vesirokkovoiteita sekä geelejä. Omia yskänlääkkeitä oli vielä muutamalla apteekilla, lisäksi valmistettiin mm. Tanskan kuninkaan rintamikstuuraa (DF 2004) sekä erilaisia kapseleita ja annosjauheita. Lapsille valmistettiin liuoksia ja suspensioita. DF 2004:n valmisteita (mentolirisiiniöljysprii, kamferitipat) valmistettiin itse joissakin apteekeissa. Lisäksi mainittiin purskutteluliuoksia, puuduteliuoksia, laapisiuosta ja Chlumsdyn liuos. Vetyperoksidilaimennoksia ja liuoksia teknisiin tarkoituksiin valmistettiin myös. Eläinten ja lasten lääkkeet mainittiin useammassa vastauksessa. Lapsille valmistettiin

aikuisten lääkkeitä kapseleita, annosjauheita, suspensioita ja liuoksia. Eräässä apteekissa valmistettiin ubikinonikapseleita, joita Yliopiston Apteekki ei ollut suostunut valmistamaan. Käyttökuntoon saatettavat antibioottimikstuuroiden veden lisääminen ja Keskostipan sekoitus pidettiin joissain apteekeissa ainoana valmistuksena.

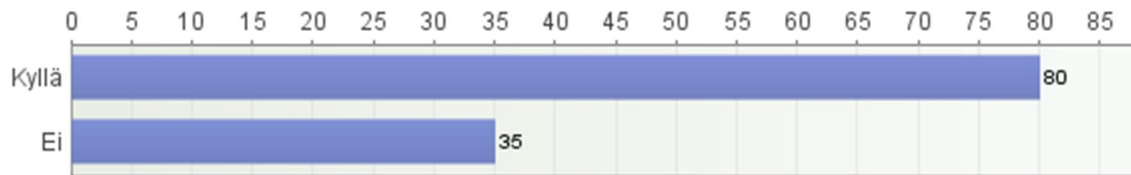
Steriilivalmistus oli hyvin vähäistä. Kaksi apteekkia ilmoitti täyttävänsä kipukasettisäiliöitä ja neljä apteekkia ilmoitti täyttävänsä insuliinipumppusäiliöitä (Taulukko 2).

Taulukko 2. Valmistuksen laajuus lääkemuodoittain sekä valmistavien apteekkien lukumäärä.

Lääkemuoto	Valmistavat apteekit (kpl)	Valmistusmäärä (min – max)	Keskiarvo kaikissa apteekeissa
Annosjauhe	35	15 – 3820 kpl	444 kpl
Kapselit	14	200 – 2900 kpl	1294 kpl
Voiteet ja geelit	73	3 – 28057 g	3940 g
Liuokset	63	6 – 214 000 ml	16502 ml
Korvatipat	2	1 - 100 ml	-----
Silmätipat	0	-----	-----
Injektiot	0	-----	-----
Puikot	0	-----	-----
Insuliinipumppu-säiliöiden täytöt	4	45 – 1134 kpl	401 kpl
Kipukasettitäytöt	2	1 – 32 kpl	-----

3.2.2 SOPIMUSVALMISTUS

80 apteekkia ilmoitti teettävänsä lääkkeitä sopimusvalmistuksena, 35 apteekkia ilmoitti ettei teetä (Kuva 2). Samassa apteekissa saatetaan ostaa sopimusvalmistustuotteita sekä Töysän apteekista että Yliopiston Apteekista. Jossain apteekissa YA-sopimus oli lopetettu kohtuuttoman hinnan vuoksi tilausmäärien ollessa pieniä. Tällaisessa tapauksessa apteekin henkilökuntaan kuuluva saattaa hakea ex tempore -tuotteet toisesta apteekista asiamiehenä, oman toiminnan ulkopuolisesti.



Kuva 2. Apteekkien jakauma sopimusvalmistuksen käyttäjiin ja niihin, jotka eivät käytä (n=115).

Sopimusvalmistuksena tilataan tabletteja kuten melatoniini-, mangaani-, foolihappo- ja promatsiinitabletteja, "Bellergalia" (belladonna, ergotamiini, fenobarbitaali) sekä DF 2004:n tuotteita kuten kamferitippoja, päänsärkypulvereita, Mustanparran yskäntippoja sekä anistippoja. Ex tempore -valmisteina tilataan mm. lasten vitamiini- ja kivennäisainekapseleita, nelosgeeliä, diltiatseemivoidetta, liuoksia, voiteita, silmä- ja korvatippoja, insuliiniampulleja ja annosjauheita.

Kapseleita, liuoksia, voiteita ja geelejä teetetään yleisimmin sopimusvalmistuksena (Taulukko 3). Jonkun verran tilataan annosjauheita. Steriilivalmisteita ei juurikaan tilattu sopimusvalmistuksena.

Taulukko 3. Apteekkien tilaamat sopimusvalmistusmäärät lääkemuodoittain.

Lääkemuoto	Sopimusvalmisteena tilaavat apteekit (kpl)	Tilattu määrä (min – max)	Keskiarvo kaikissa apteekeissa
Annosjauhe	33	90 – 3000 kpl	1860 kpl
Kapselit	25	200 – 181800 kpl	26933 kpl
Voiteet ja geelit	31	100 – 17200 g	3886 g
Liuokset	42	160 – 103000 ml	24680 ml
Korvatipat	0	-----	-----
Silmätipat	1	80 ml	-----
Injektiot	0	-----	-----
Puikot	0	-----	-----
Insuliinipumppu-säiliöiden täytöt	2	3 – 6 kpl	
Kipukasettitäytöt	0	-----	-----

3.2.3 SOPIMUSVALMISTUKSENA VALMISTETTAVAN TUOTTEEN VASTAANOTTO JA MYYNTI

Useimmilla apteekeilla oli ohje sopimusvalmistuksena valmistettavien tuotteiden vastaanottoon ja myyntiin asiakkaalle. Ohjeistus vaihteli hyvin paljon. Osassa apteekeista saapunut tuote kirjattiin analyysipäiväkirjaan, osassa apteekeista tarkastettiin analyysitodistus ja joissakin apteekeissa tuote laitettiin karanteeniin ja vapautettiin farmasistin toimesta myyntiin.

Muutamilla apteekeilla ei ollut varsinaista ohjeistusta ja dokumentaatiota sopimusvalmistuksena valmistettujen tuotteiden vastaanottoon. Myytäessä tuotteita, tuotteiden eränumerot ja kelpoisuusajat kirjataan reseptitietoihin. Valmistettavasta tuotteesta jää apteekille dokumentaatioksi sopimusvalmistajan lähettämä toimituslista, josta selviää tuotteen tilauspäivämäärä, koostumus ja hinta. Osa turvautuu pelkästään apteekkiohjelma MAXX:iin ja laskutuksen kirjanpitoon.

3.2.3.1 KARANTEENI JA MYYNTIIN HYVÄKSYMINEEN

Valmisteet jäävät karanteeniin apteekin laboratorioon kunnes apteekkari, proviisori tai farmaseutti on hyväksynyt tuotteet myyntiin. Kaikissa apteekeissa pakkauksia ei avata tai analysoida, mutta katsotaan vaihtelevasti erädokumentaatio, etiketit ja lähetysluettelot ja hinnat tarkistetaan ennen kuin hyväksytään myyntiin. Osassa apteekkeja oli Fimean tarkastama ja hyväksymä dokumentaatio ja ohjeistus, jota noudatettiin. Yhdessä apteekissa analysoitiin Mustanparran yskäntippojen tiheys DF 2004:n ohjeen mukaisesti.

3.2.3.2 ANALYYSITODISTUKSEN TARKASTAMINEN

Sopimusvalmisteista tarkastetaan analyysitodistukset. Analyysitodistuksen ja sopimusvalmisteen pakkauksen tietoja verrataan toisiinsa. Analyysitodistuksesta tarkistetaan että valmistuserä on täyttänyt sille asetetut vaatimukset. Valmisteet kirjataan analyysipäiväkirjaan.

3.2.3.3 ANALYYSINUMERO JA MERKINNÄT

Sopimusvalmisteista tarkistetaan pakkausta avaamatta, että tuote on sitä mitä on tilattu ja analyysitodistuksessa on sama eränumero kuin purkeissa. Tarkistetaan, että analyysitodistus on hyväksytty ja sen kaikki kohdat ovat hyväksyttäviä. Merkitään tuotteiden saapuminen analyysipöytäkirjaan ja analyysinumero pakkauksiin. Pakkaukseen lisätään myyjäapteekin tiedot. Analyysinumero merkitään reseptinkäsittelyssä reseptin lisätietoihin. Käsikauppatuotteet tarroitetaan oman apteekin yhteystiedoilla muutamassa apteekissa.

3.2.3.4 PAKKAUS

Mikäli tuote pakataan apteekissa myyntieriin (esim. päänsärkypulverit) täytetään pakkauserädokumentaatio ja tiedot kirjataan pakkauspäiväkirjaan. Farmasisti hyväksyy erikseen pakkauserän myyntiin.

3.2.3.5 EX TEMPORE -VALMISTEIDEN VASTAANOTTO

Ex tempore -tuotteesta tarkistetaan pakkaus ja merkinnät sekä vastaako saapunut tuote tilattua. Eräs apteekki kertoi kirjaavansa ex tempore -valmisteiden toimitustiedot erilliseen taulukkoon. Siihen kirjataan toimituspäivämäärä, ostokerran numero, tuote, eränumero, kesto aika ja toimituksen tehneen farmaseutin puumerkit.

3.2.4 KUSTANNUSVERTAILU

44 apteekkiä ilmoitti tehneensä kustannusvertailua oman valmistuksen ja sopimusvalmistuksen välillä. 70 apteekkiä ilmoitti, etteivät olleet tehneet kustannusvertailua. Monessa apteekissa oli mututuntumalla päädytty sopimusvalmistukseen ja uskottu sen olevan kustannustehokkaampi kuin oma valmistus.

Myös sopimusvalmistuksena teettäminen todettiin tappiolliseksi, koska reseptilääkkeet on myytävä sopimusvalmistajan perimällä hinnalla. YA:n sopimushintaa pidettiin joissain apteekeissa kohtuuttomana vähäiseen valmistustarpeeseen verrattuna. Ex tempore -valmistuksen vuosimaksun vuoksi koettiin, että oma valmistus siltä osin tulee vielä jonkin verran edullisemmaksi. Omalla valmistuksella pystytään lisäksi palvelemaan asiakkaita paremmin, koska sopimusvalmistuksessa toimitusaika on useita vuorokausia. Valmistus pyritään tekemään apteekin toiminnan kannalta otollisimpina hetkinä.

Joissakin apteekeissa oli päästy kustannusvertailussa lopputulokseen, että molemmat tavat ovat yhtä kalliita. Sopimusvalmistuksen kustannuksia pystytään ennustamaan paremmin kuin oman valmistuksen. Sopimusvalmistus koettiin helpommaksi joissakin apteekeissa. Ei koettu olevan taloudellisesti järkevää pitää kahta systeemiä rinnakkain.

Eräissä apteekeissa oli päädytty ratkaisuun, jossa osa tai kaikki varastoon valmistettavat tilattiin sopimusvalmistuksena ja ex tempore -valmisteet valmistettiin itse. Tämä siksi, että varastoon valmistettavissa sopimusvalmistus on edullisempi vaihtoehto ja samalla valmisteille tulee tehtyä analyysit sopimusvalmistajan toimesta.

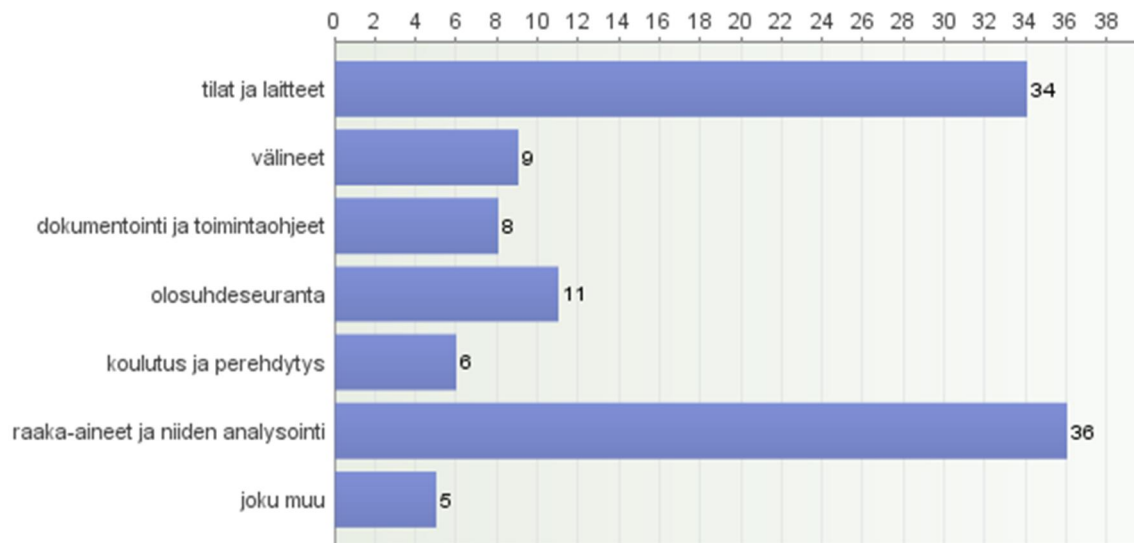
Erään apteekin laskelmien mukaan sopimusvalmistus on kalliimpaa kuin omavalmistus, mutta materiaalien hankinnan ja hallinnoinnin vaikeuden takia valmisteet teetetään sopimusvalmistuksena. Ex tempore -reseptit valmistetaan itse mahdollisuuksien mukaan tai ohjataan paikkaan mistä saa.

Muutaman apteekin mielipide oli, että paljon meneviä varastoon valmistettavia tuotteita kannattaa tehdä itse. Tuotteita, joiden valmistamiseen ei mene paljon työaikaa esim. apteekin oma yskänlääke. Erään apteekin laskelmien mukaan Mustanparran yskänmikstuuran ja kamferitippojen raaka-aineet maksavat enemmän kuin valmiiksi pulloitettu valmiste YA:lta työvoimakustannukset huomioon ottaen. Pulverit tehtäisiin jossain apteekissa itse, jos raaka-aineita olisi saatavilla järkevissä erissä.

Sopimusvalmistus tulee halvemmaksi, kun otetaan huomioon käytetty aika ja viranomaisten edellyttämien laadunvalvontatoimien kulut. Oman valmistuksen ylläpitäminen kaikkein analyyseissä vaadittavine toimenpiteineen koettiin auttamattoman kannattamattomaksi. Reagenssit ovat kalliita ja vanhenevat hyvin nopeasti, analysointiin tai valmistukseen käytettävä työaika maksaa ja raaka-aineet vanhenevat varastoon. Tilojen ja välineiden ylläpito sekä analyyseihin tarvittava valmius maksavat.

3.2.5 GMP:n HANKALUUS APTEEKISSA

Suoranaisia GMP:hen liittyviä hankaluuksia mainittiin vain muutamassa apteekissa. 36 apteekissa koettiin, että raaka-aineiden ja reagenssien hankintaan ja analysointiin liittyvät asiat ovat hankalinta toteuttaa apteekissa (Kuva 3). Raaka-aineiden jälkeen tulivat tilat ja laitteet, jotka saivat 34 mainintaa. Tiloihin ja laitteisiin liittyviä kustannuksia käyttöön nähden pidetään kohtuuttomina. Muut aiheet (välineet, dokumentointi ja toimintaohjeet, olosuhdeseuranta, koulutus ja perehdytys) saivat 5-11 mainintaa.



Kuva 3. Valmistuksen hankalimmaksi koettujen osa-alueiden jakauma kyselyyn vastanneissa apteekkeissa (n=109).

3.2.5.1 RAAKA-AINEET JA REAGENSIT

Raaka-aineet ja niiden analysointi sekä tilat ja laitteet koetaan hankalimmaksi GMP:n osa-alueeksi useimmissa apteekkeissa (kuva 3). Erittäin suureksi ongelmaksi mainitaan reagenssien tai raaka-aineiden lyhyt kesto-aika, kohonneet hinnat ja saatavuus. Tämä aiheuttaa hankaluutta varastonhallintaan, koska hävikkiä tulee helposti. Raaka-aineita pitää hankkia suuria määriä käyttöön nähden. Raaka-aineiden puhtauskokeet ovat työläitä ja kalliita toteuttaa. Raaka-aineiden analysointiin tarvittavat laitteet ovat kalliita sekä niiden ostaminen ja ylläpito turhauttavaa vähäiseen käyttöön nähden. Analyysiin tarvittavat reagenssit ovat kalliita ja niiden kesto-aika on lyhyt. Reagensseja tarvitaan lähinnä SAL:in tunnistusoppaan mukaan tehdyissä yksittäisissä raaka-aineiden tunnistuskokeissa. Vaikuttavan aineen ja apuaineiden analysointi on aikaa vievää, käytettävissä olevat analyysimenetelmät ovat vaatimattomia. Raaka-aineiden tarkempi analysointi saattaa vaatia kalliita tai vaikeasti saatavilla olevia reagensseja tai laitteita. Yhtä reagenssia saatetaan tarvita vain kerran ja siten reagenssit vanhenevat lähes käyttämättöminä. Osa apteekkeista tukeutuu erän mukana tulevaan analyysitodistukseen eikä erillisiä tunnistuskokeita tehdä raaka-aineille. Lisäksi pohdituttaa, kuinka tarkkaan saapuvat raaka-aineet on analysoitava apteekissa.

3.2.5.2 TILAT JA LAITTEET

Tilojen ylläpito tai remontointi koetaan kalliiksi ja haastavaksi sekä viranomaisohjeistukset epäselviksi. Tilausta vastaanottavan farmaseutin on oltava tietoinen kunkin valmisteen vaatimista valmistustiloista, sekä siitä voidaanko valmiste valmistaa oman apteekin tiloissa. Yksittäisten laitteiden, kuten sulamispisteen määrittelylaite, investoinnit ovat suuria suhteessa analysoitavaan raaka-ainemäärään.

3.2.5.3 OLOSUHDESEURANTA

Olosuhdeseurannan hankaluutena koetaan kontaktimaljojen saatavuus, laitteiden kalibroinnit sekä puhdistilatarkastusten viemä aika ja resurssit, jotka ovat kohtuuttomat valmistusmäärään nähden. Lisäksi koetaan hankalaksi määrittää puhtausrajoja tilojen olosuhteille ja vielä osoittaa tietty puhtaus.

3.2.5.4 KOULUTUS JA PEREHDYTYS

Osaaminen huolettaa joissain apteekeissa, koska lääkevalmistus vähenee koko ajan. Lääkevalmistuksesta vastaavat farmaseutit jäävät eläkkeelle, eikä nuoremmilla välttämättä ole kokemusta ja osaamista. Jos lääkkeenvalmistusta on harvoin ja henkilökunnasta kaikki farmaseuttiset tekevät lääkkeitä, niin voi olla hyvinkin pitkiä taukoja saman henkilön lääkevalmistuskertojen välillä. Inhimillisistä syistä johtuen henkilökunta ei ole erityisen motivoitunutta opettelemaan tai ylläpitämään taitoja, joita tarvitaan harvoin. Monella oppilaalla ei ole juurikaan kokemusta lääkevalmistuksesta. Lisäksi lääkevalmistukseen liittyvää koulutusta on hyvin vähän tarjolla.

3.2.5.5 DOKUMENTOINTI

Viranomaisten vaatimista toimintaohjeista suurin osa kohdistuu nimenomaan lääkkeenvalmistukseen. Hankaluutena koetaan ohjeiden yksityiskohtaisuus ja runsaus sekä niiden päivitys- ja perehdytystarve. Lisäksi mietitään, millainen taso dokumentoinnissa riittää. Lääkkeen valmistuserän dokumentointi pitää aina hyväksyttää toisella farmaseuttisella henkilöllä, mitä pidettiin hyvänä asiana, koska se kannustaa tekemään asiat kerralla oikein.

3.2.5.6 KYSELYSSÄ ESILLE TULLEITA NÄKÖKOHTIA

Valmistusta tehdään enää harvoin eikä sen vuoksi haluta panostaa tiloihin, aikaan ja koulutukseen. Suuria määriä haitallisia aineita ei haluta käsitellä. Steriilivalmistusta ei voida tehdä tilavaatimusten vuoksi.

Säilyvyyden määrittely kesähelteillä voi olla vaikeaa. Kuinka suuri vaikutus lääkkeiden säilyvyyteen saattaa olla, jos apteekin sisälämpötila ylittää muutaman päivän ajan sallitun 25 asteen lämpötilan.

Valmistukseen liittyvien tarvikkeiden hankkiminen saattaa olla hankalaa, koska tukkuliikkeet ja muut toimijat lopettavat tarvikkeiden myymisen vähäisen kysynnän vuoksi. Esimerkkinä tällaisesta tarvikkeesta mainittiin olosuhdeseurannassa käytettävät elatusainealustat.

3.2.5.7 EI HANKALUUTTA

Muutamassa apteekissa koettiin, ettei valmistukseen liity mitään hankalaa. He olivat löytäneet Fimean sivuilta tarvittavat vaatimukset ohjeistuksiin ja toimintaan. Osa apteekeista oli hiljattain tarkastettu Fimean toimesta eikä valmistustoiminnasta ollut löytynyt huomautettavaa.

3.2.6 VALMISTUSPÄÄTÖKSEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Raaka-aineiden hinta ja saatavuus ovat suurelta osalta vaikuttamassa valmistuspäätökseen. Raaka-aineiden saatavuus tukuista on heikentynyt ja ne tulevat huonolla kestoajalla. Raaka-aineen hinta saattaa vaikuttaa asiakkaan päätökseen ostaa ex tempore -valmiste. Raaka-aineiden pakkauskoot saattavat olla n 10 - 100 kertaisia tarpeeseen nähden, tällöin iso osa ostetusta raaka-aineesta vanhenee käyttämättömänä. Joidenkin ex tempore -valmisteiden valmistaminen on täytynyt lopettaa apteekeissa raaka-ainepuutosten vuoksi. Puuttuvaa raaka-ainetta saatetaan tiedustella naapuriapteekista tai ohjataan asiakas toiseen apteekkiin. Uusia raaka-aineita ei osteta, ellei menekkiä raaka-aineelle ole riittävästi. Harvinaisemmat tuotteet tilataan sopimusvalmistuksena.

Valintaperusteena voidaan käyttää valmistuksen helppoutta, nopeutta tai osaamista. Jossakin apteekissa valmistetaan tuotteita, joita YA ei valmista. Toinen apteekki kertoi valmistavansa lapselle ubikinonikapseleita, joita YA ei ollut suostunut valmistamaan. Eräs apteekki valmistaa, mikäli vastaavaa valmistetta ei ole markkinoilla. Apua valmistusasioissa on kysytty sairaala-apteekista, YA:sta tai Apteekkariliitosta.

3.2.6.1 OSAAMINEN

Juuri mikään apteekki ei vastannut osaamisen olevan valmistuspäätökseen vaikuttava tekijä. Osaaminen saattaa vaikuttaa silloin jos tuotetta kysytään harvoin.

3.2.6.2 MUUT

Valmistuspäätökseen vaikuttaa apteekissa käytettävissä olevat henkilöresurssit. Koetaan, että valmistus on pientä puuhastelua, johon ei ole järkevää sitoa henkilökunnan aikaa asiakaspalvelun kustannuksella. Farmaseutin työaika halutaan käyttää tuottavaan työhön. Kaikkea ei pystytä valmistamaan itse ja rinnakkaisten järjestelmien ylläpito koetaan kalliiksi.

Kysyntä vaikuttaa kumpaankin suuntaan. Halutaan vastata asiakkaiden tarpeisiin ja tehdä tuotteet, jotka on järkevää valmistaa itse. Toisissa apteekkeissa ex tempore -valmisteiden kysynnän hiipuminen on vähentänyt valmistusta. Samoin laajamittakaavaisten kuten vesirokkovoiteen kysynnän väheneminen on vaikuttanut lopettamispäätöksiin. Koska kysyntä on pientä, ei kannata ylläpitää valmistustiloja minimaalisessa käytössä. Valmistukseen tai analyysiin tarvittavien laitteiden puute vaikuttaa päätökseen oman valmistuksen ja sopimusvalmistuksen välillä. Jossain apteekissa henkilösuojaimien puute oli estänyt vaarallisesta kemikaalista tehtävän valmisteen valmistamisen. Valmistuksen kannattamattomuus taloudellisesti koetaan hankalaksi ja estää valmistuksen. Hinnoittelu lääketaksalla ei kata valmistukseen käytettyä aikaa tai palkkakustannuksia.

Valmistettavien tuotteiden määrä ja laatu vaikuttavat valmistuspäätökseen. Määrä vaikuttaa siihen, onko valmistukseen laitettava resurssi järkevä tarpeeseen nähden. Laatu vaikuttaa siihen, onko apteekissa tarvittavat laitteet, raaka-aineet ja osaaminen.

Jos lääkkeen saaminen sopimusvalmistusapteekista kestää liian kauan, saatetaan valmistaa asiakkaan tarvitsema lääke omassa apteekissa. Sopimusvalmistuspäätökseen vaikuttaa myös se, että kaikkea ei pysty valmistamaan itse, vaan harvinaisemmat valmisteet ja tabletit joudutaan kuitenkin tilaamaan sopimusvalmistuksena.

3.2.7 YHTEISTYÖ SAIRAALA-APTEEKIN KANSSA

86 apteekkia vastasi kysymykseen. Suurin osa apteekeista vastasi, etteivät tee yhteistyötä sairaala-apteekkien kanssa. Aihe koettiin kuitenkin kiinnostavaksi ja kehittämisen arvoiseksi. Sairaala-apteekeissa on jo valmiiksi osaaminen sekä tilat ja laitteet. Keskittyminen voisi tapahtua sairaala-apteekkien suuntaan, jonka ajateltiin olevan tervetullut vaihtoehto Yliopiston Apteekin valmistukselle. Sairaala-apteekkeja on kattavasti ympäri Suomea.

Haittapuolina mainittiin sairaala-apteekkien sijainti kaukana osalle asiakkaista. Sairaala-apteekkien henkilöresurssien riittävyyttä epäiltiin, jos valmistustoiminta siirtyisi kokonaan sairaala-apteekeille. Julkisen toimijan ja yksityisen yrityksen yhteistyön epäiltiin olevan hankalaa lainsäädännöstä johtuen. Sairaala-apteekki ei voi luovuttaa raaka-aineita tai lääkevalmisteita avoapteekkiin paitsi tilanteessa, jolloin lääkettä ei ole lainkaan markkinoilla saatavilla. Toivottiin yleistä suositusta tai mallia, miten yhteistyötä voisi toteuttaa sairaala-apteekkien palveluiden myymisestä apteekkeille. Lisäksi toivottiin mahdollisuutta ostaa ex tempore -valmisteita sairaala-apteekista tai, että asiakas voisi ostaa ex tempore -tuotteen sairaala-apteekista. Etenkin vaativampia tuotteita, kuten kipukasettitäyttöjä toivottiin saatavan sairaala-apteekista. Sairaala-apteekkeihin voisi olla mahdollista sijoittaa 3D-tulostimia lääkkeiden valmistamiseksi.

Sairaala-apteekkia käytetään jonkin verran konsultointiapuna vaikeissa ex tempore -valmistuksissa valmisteiden tai itse valmistuksen suhteen. Asiakkaan kotiutusvaiheessa eräästä apteekista on pyydetty osastoa ja sairaala-apteekkia turvaamaan lääkkeen riittävyys, kunnes itse ovat voineet valmistaa tilauksen asiakkaalle. Eräs apteekki kertoi valmistavansa terveystieteiden lääkevarastolle ex tempore -tuotteita.

3.2.8 LÄÄKEVALMISTUKSEN TULEVAISUUS APTEEKKISEKTORILLA JA OMASSA APTEEKISSA

118 apteekkia vastasi kysymykseen. Lääkkeenvalmistuksen uskotaan hitaasti hiipuvan ja keskittyvän isommille toimijoille. Valmistus koetaan kuitenkin apteekin tärkeäksi palvelumuodoksi sekä farmasistin ydinosaamisalueeksi, jota tullaan aina tarvitsemaan. Lääkkeiden valmistus on perinteisesti kuulunut apteekkiin ja siihen liittyy myös useita ammatilliseen arvostukseen ja ammatin kunnioittamiseen liittyviä seikkoja. Osa koki, että valmistus on järkevintä keskittää suuriin valmistusyksiköihin. Erikoistumisen nähtiin jatkuvan ja sitä pidettiin tasaisen laadun kannalta hyvänä asiana, joskin huoltovarmuuden kannalta epäedullisena. Sopimusvalmistajia toivottiin lisää, jotta saataisiin kilpailua toimijoiden välille.

Osa apteekeista koki, ettei valmistuksella ole tulevaisuutta ja osa apteekeista haluaa ehdottomasti jatkaa valmistusta. Osa pitää perusvalmiutta yllä, mutta ei panosta valmistukseen. Tilannetta pidetään haasteellisena, koska valmistettavien määrä pienenee ja valmistettavat tuotteet ovat muuttuneet monimutkaisemmaksi ja kirjo laajaksi. Ammattitaitoa halutaan ylläpitää ja ohjata oppilaita valmistuksen saloihin. Lääkevalmistuksen voi aloittaa uudelleen, jos käytössä oleva lääke-valikoima muuttuu siten, että laajemmalle ex tempore-valmistukselle tulee tarvetta. Toimintahankaluudet sopimusvalmistajien kanssa saavat pohtimaan oman lääkevalmistuksen uudelleen aloittamista. Toisaalta osa apteekkareista pitää lääkevalmistusta historiallisena jäänteenä.

Toivottiin, että ex tempore valmistus voisi säilyä apteekeissa edellytyksenä, että se tehdään mahdolliseksi ja kannattavaksi. Alan imagon ja ammattiyhpeuden takia lääkkeenvalmistusosaamista pitää ylläpitää apteekeissa. Toivottiin myös, että joku lähiseudun perusapteekki jatkaisi valmistusta, niin kaikki muut voisivat hyödyntää sitä satunnaistilauksissa.

Eräs apteekki vastasi olevansa valmis lisäämään ja monipuolistamaan valmistusta nykyaikaisten personoitujen lääkkeiden valmistusmenetelmillä. 3D-tekniikan rantautumista apteekkien lääkevalmistukseen odotetaan innolla.

Mahdollinen luvanvaraisuus ja maksullisuus sekä taksan jälkeenjääneisyys ajaa apteekkeja lopettamaan valmistuksen. Viranomaisen tahtotilan uskotaan olevan lääkkeenvalmistuksen lopettaminen apteekeissa. Useissa apteekeissa lääkevalmistus on lopetettu kustannuspaineiden vuoksi eikä valmistusta aiota aloittaa uudelleen. Lääkevalmistus voi vähentyä apteekeissa myös siksi, että ex tempore -reseptien kirjoitustaitoa ei enää välttämättä ole nuorilla lääkäreillä eikä seniorit osaa kirjoittaa niitä e-resepteiksi.

Erään apteekkarin mielipide: ”Erittäin harmillista, että lääkevalmistuksen tila päästettiin Suomessa tällaiseksi, koska se heikentää merkittävästi esim. poikkeustila-aikoina mahdollisesti tarvittavaa lääkkeenvalmistusvalmiutta Suomessa. Mielestäni lääkevalmistusta tekeviä apteekkeja olisi pitänyt ennemminkin tukea taloudellisesti apteekkimaksuhojennuksella jatkamaan palvelun ylläpitoa, kun uhata lisämaksuilla ja siten ajaa lääkevalmistus alas.”

3.2.9. UUDET MENETELMÄT EX TEMPORE -VALMISTUKSESSA

108 apteekkia vastasi kysymykseen. Suomalaiset apteekit toivottavat mielenkiinnolla, positiivisella innolla ja ennakkoluulottomuudella tervetulleeksi uudet tekniikat apteekin lääkevalmistukseen. Apteekkien pitää olla kehityksessä mukana. Uusia innovaatioita tarvitaan, mutta uskottiin, ettei esimerkiksi 3D-menetelmä olisi vielä ajankohtainen. Osan mielestä uusien tekniikoiden käyttöönotto jääköön sopimusvalmistajan harkintaan.

3D-tulostus voisi olla uusi askel kohti yksilöllisiä lääkkeitä. Menetelmien validointiin uskottiin menevän aikaa. Mietittiin, onko mahdollista valmistaa raaka-aineita tällä tekniikalla. Lisäksi mietityttää, mitä vaatimuksia tekniikka tuo tullessaan, vaaditaanko esimerkiksi nykyisenkaltaiset olosuhdeseurannat. Osa oli kuitenkin epäilevällä kannalla ja pitivät ajatusta utopistisena: "kaikkeen tottuu, jos on pakko".

Muutamia apteekeista tulleita ajatuksia:

- ”Mikäli lääkkeitä pystytään joskus 3D-tulostamaan laadukkaasti, pidän sitä hienona mahdollisuutena. Laatuun ja lääkitysturvallisuuteen liittyvien asioiden tulisi

kuitenkin olla erittäin hyvin osoitettuja. Mietityttää esimerkiksi että millaisilla välineillä lopputuotteen analysointi tehtäisiin ja millaisessa mittakaavassa. Myös raaka-aineiden hankinnan tulisi olla joustavaa (saatavilla erilaisia pakkauskokoja). Realistisesti ajateltuna laitteisto (valmistus ja analyysi) ja raaka-aineet olisivat todennäköisesti erittäin kalliita ja täten useimpien apteekkien saavuttamattomissa.”

- ”Uudet menetelmät voivat rantautua myös ex tempore -valmistukseen, mutta uskomme sen tapahtuvan hitaasti. Uudet menetelmät voisivat nopeuttaa ja helpottaa nykyistä valmistusta huomattavasti.”
- ”3D-tulostus on mielestäni ylihypedetty. Vielä en ole ymmärtänyt missä tulostuksen hyöty on lääkevalmistuksessa, kun lääkeräaka-aineet täytyy silloinkin hankkia erikseen. Vai tulostaako se laite esim. eri penisilliinimolekyylejä vain nappia painamalla? Jos tulostaa, niin kyseessä lienee ihmiskunnan yksi merkittävimmistä uudistuksista.”
- ”Mielenkiintoista, mutta paljon avoinna olevia kysymyksiä vielä. Ei taida olla realistista vielä vähään aikaan. Aineiden saatavuus ja hinnat? Tulostimien saatavuus ja hinnat? Käykö sama tulostin kaikkien valmistajien aineille vai pitääkö eri valmistajien aineille hankkia eri tulostimet? Standardointi? ...”
- ”Erittäin positiivisesti, sillä validoitujen, tarkkojen ja vähän manuaalista työtä vaativien valmistusmenetelmien tulo apteekkeihin mahdollistaisi yksilöllisen lääkinnän ja parantaisi lasten lääkintää merkittävästi. Myös koneiden käyttö esimerkiksi voiteiden valmistuksessa on meillä vähäisestä tarpeesta huolimatta harkinnassa.”

3.2.10 VALMISTUKSEN JATKUVUUS OMASSA APTEEKISSA JA MAHDOLLISET ESTEET

82 apteekkia vastasi, etteivät aloita lääkkeenvalmistusta uudelleen, 2 apteekkia vastasi aloittavansa lääkkeenvalmistuksen uudelleen ja 2 apteekkia harkitsee lääkkeenvalmistuksen aloittamista.

Esteet valmistuksen uudelleen aloittamiseen ovat samoja, joita lopettamiseen ja lopettamisen harkintaan on liittynyt. Raaka-aineiden saantivaikeudet, tilavaatimukset, resurssien käyttö sekä viranomaisvaatimukset estävät useissa tapauksissa valmistuksen uudelleen aloittamisen.

Jäljellä oleva velka estää uusien tilojen suunnittelun. Viranomaisen vaatimukset tilojen suhteen koetaan kohtuuttomiksi ja vuosittaiset kustannukset mikrobiologisesta olosuhdevalvonnasta kalliiksi tilojen käyttökapasiteettiin verrattuna. Kaikkia tarvittavia laitteita ei ole apteekilla. Vaakojen ja muiden laitteiden kalibroinnit ovat kalliita ja työläitä. Jossain apteekissa valmistustilat oli otettu dosettijakelukäyttöön.

Ylipäättään valmistus koetaan kalliiksi ja aikaa vieväksi. Taloudellinen kannattavuus on heikkoa ja tarvitaan isoja investointeja, jotta saadaan viranomaisvaatimukset täytettyä. Lääketaksan mukainen ex tempore -tuotteiden hinnoittelu ei kata kustannuksia, joita valmistukseen liittyvistä toiminnoista syntyy. Valmistus sitoo henkilökuntaa. Lisäksi osaamisen ja ammattitaidon ylläpito on vaikeaa, koska kysyntää ex tempore -tuotteille on niin vähän. Osa apteekeista ei vain halua panostaa valmistustoimintaan.

Osa apteekeista koki, että Suomessa on hyvät sopimusvalmistajat ja valmistuksen keskittäminen heille jatkossakin on paras ratkaisu tuottaa Suomessa tarvittavat ex tempore -valmisteet.

3.3 Pohdinta

Lääkevalmistus suomalaisissa apteekkeissa on ollut keskittymässä sopimusvalmistusapteekkeihin viimeisen 10 vuoden aikana. Oli ilahduttavaa huomata tutkimukseni kautta, miten paljon innokasta valmistustoimintaa vielä suomalaisissa yksityisapteekkeissa on tallella. Kyselystä välittyi viesti siitä, miten tärkeänä osa-alueena apteekin palveluissa lääkevalmistus vielä nähdään. Se on osa ammattitaitoamme ja -ylpeyttäme ja haluamme sen säilyttää. Lisäksi se on yksi perustelu apteekkien ja apteekkilaitoksen olemassaololle ja kilpailuvaltille myös tulevaisuudessa. Vastauksissa oli jossain määrin havaittavissa turhautumista asioiden hitaaseen etenemiseen. Painiskellaan edelleen samojen ongelmien äärellä kuin vajaa kymmenen vuotta sitten tehdyssä tutkimuksessa ainakin lääketaksan ja raaka-aineongelmien osalta (Häkkinen ja Niskanen 2010).

Laatutason pitää olla erilainen apteekissa, jossa valmistetaan alle 100 ex tempore -

reseptiä vuodessa kuin sopimusvalmistusapteekissa, jossa valmistetaan laajamittakaavaisen valmistuksen lisäksi tuhansia ex tempore -valmisteita vuodessa. Tämän tason määrittäminen yksittäiselle apteekille on vaikeaa. Koulutusta lääkevalmistukseen ja laatuasioihin apteekin näkökulmasta on tarjolla aivan liian vähän. Ilmeisesti muutenkin tiedonvaihtoa ja yhteistyötä yksityisapteekkien välillä valmistusasioissa on kovin vähän.

Laatutason määrittämisessä hankaluutta aiheuttaa viranomaisohjeistuksen soveltaminen oman lääkevalmistuksen mittakaavaan suhteutettuna. On vaikeaa arvioida riittävä taso omaan apteekkiin. Hyvä lähtökohta oman apteekin lääkevalmistuksen laadulle on Fimean lääkevalmistusmääräys sekä apteekkariliiton toimintaohjelmajohjat ja opas apteekkien lääkevalmistukseen. Viranomaisen tarkastuksella neuvoo, mitä osa-aluetta valmistustoiminnassa pitää ensisijaisesti sillä hetkellä kehittää.

Raaka-aineiden toteamisanalyysit koettiin monissa apteekeissa turhauttavaksi, koska saatavilla ei aina ole oikeaa reagenssia oikean kokoisissa pakkauksissa. Olisi järkevää, jos yksityisapteekki voisi luottaa pienimittakaavaisessa valmistuksessa tukkuliikkeestä saatavaan analyysitodistukseen raaka-aineen laadun ollessa Euroopan farmakopean mukaista. Mikäli valmistus olisi laajempaa, voitaisiin tukkuliikkeen toiminta käydä auditoimassa apteekin toimesta.

Tiettyjen tarvikkeiden hankintakanavat (esim. elatusmaljat) ovat myös hankalia. Koska valmistaminen vähenee, myös tukkuliikkeet vähentävät tarjolla olevia tuotteita jotka liittyvät lääkevalmistukseen. Uuden hankintakanavan löytäminen voi olla niin ongelmallista, että osa apteekeista harkitsee lopettavansa valmistuksen tarvikkeiden hankalan hankinnan vuoksi.

Sopimusvalmistuksena ostettujen tuotteiden tarkastaminen ja myyntiin hyväksyminen oli kyselyn perusteella kovin kirjavaa. Vähimmillään saapuvat tuotteet kirjattiin kirjanpitoon ja toimitettiin asiakkaalle. Laajimmat laadunvarmistustoimet olivat apteekeissa, joissa tehtiin analytiikkaa saapuville laajamittakaavaisille sopimusvalmistustuotteille. Näissä apteekeissa oli apteekkarin tai farmasistin vapautus tuotteelle ennen lääkkeen myyntiä asiakkaalle. Ex tempore -tuotteissa yleisesti tarkastettiin, että saapunut tavara oli tilauksen mukainen. Käsikauppalääkkeisiin lisättiin

yleensä toimittavan apteekin tiedot pakkauksen kylkeen tarroittamalla.

Joissain apteekeissa valmistustilat oli otettu dosettijakelukäyttöön tai niissä pakattiin päänsärkypulvereita tai hengityssuojaimia. Dosettijakeluun tai muutenkaan annosjakeluun ei ole vielä olemassa viranomaisohjeistusta. Annosjakelu on avoimen tuotteen käsittelyä, jossa on huomioitava mm. ristikontaminaatoriski. Samoin kaikki pakkaaminen on avoimen tuotteen käsittelyä ja silloin samat tilavaatimukset koskevat pakkaamista kuin esimerkiksi voiteiden, liuosten, kapseleiden tai annosjauheiden valmistusta.

Eräs ongelmaa aiheuttava tekijä apteekin lääkevalmistuksessa on tuotteen kestoajan määrittäminen ja eri lämpötilojen vaikutus tuotteeseen. Kestoajan määrittämiseen ei ole yksiselitteistä vastausta, vaan farmasisti määrittää tuotteen kestoajan kirjallisuuden perusteella.

Lääkkeen käyttökuntoon saattaminen (antibioottimikstuuroiden veden lisäys tai keskostipan sekoitus) miellettiin joissain apteekeissa valmistukseksi. Käyttökuntoon saattaminen ei ole lääkevalmistusta eikä sitä koske lääkevalmistuksen tilavaatimukset. Kontaminaatoriski ja pölyn mahdollinen leviäminen on kuitenkin huomioitava.

Kovin harva apteekki oli tehnyt kustannusvertailua oman valmistuksen ja sopimusvalmistuksen välillä. Sopimusvalmistus houkuttelee ainakin osaa apteekkeja siksi, että sen hinnoittelu on ennalta tiedossa. Omassa valmistuksessa kustannustehokkuutta laskee raaka-aineiden ja reagenssien saatavuusongelmat, liian isot pakkauskoot ja huonot kestoajat. Paljon aineita menee hukkaan, joka ei ole apteekin talouden kannalta toivottavaa eikä myöskään ympäristöä ajatellen suotavaa.

Apteekit ja farmasistit ovat avoimia ja toivottavat uudet tekniikat tervetulleiksi ex tempore -valmistukseen. 3D-tekniikasta on ollut mainintoja alan lehdissä, mutta ilmeisesti se ei vielä ole käytössä ex tempore -valmistuksessa. Uusia innovaatioita ei tullut suomalaisista apteekeista. Itselleni uusi lääkemuoto oli suussa liukenevat kalvot, joita Yhdysvalloissa valmistetaan apteekeissa.

Tutkimuksen perusteella lähes kaikki apteekit valmistavat vain ei-steriilejä tuotteita, joita voidaan valmistaa D-puhtausluokaksi luokitelluissa tiloissa. Tällöin perussiisteys

riittää. Tilakontrolleja ei tarvitse tehdä montaa kertaa vuodessa. Tilakontrollit voi myös teettää ulkopuolisella, jolloin omaa välineistöä ei tarvitse hankkia apteekkiin. Usea apteekki ilmoitti tekevänsä pakkaustoimintaa ja ajattelivat siihen tarvittavien tilavaatimusten olevan vähäisemmät kuin valmistukseen vaadittavat. Molemmat ovat avoimen tuotteen käsittelyä, jolloin tilavaatimukset ovat samat. Sen sijaan huolestuttavalta kuulosti päänsärkypulvereiden, kengänsuojien ja suusuojien pakkaaminen samassa tilassa. Miten estetään ristikontaminaatio päänsärkypulvereista suusuojiin.

4. YHTEENVETO

Apteekkariliiton tiedon mukaan noin puolessa suomalaisista apteekeista valmistetaan vielä ex tempore –tuotteita (Siissalo S, henkilökohtainen tiedonanto 2.3.2017). Tämän tutkimuksen kyselyyn vastanneiden keskuudessa suurimmat valmistusmäärät tai sopimusvalmistuksena ostettujen määrä olivat voiteissa, liuoksissa ja kapseleissa. Neljässä kyselyyn vastanneessa apteekissa oli täytetty insuliinipumppusäiliöitä ja kahdessa apteekissa kipukasettisäiliöitä. Nämä olivat ainoat steriilivalmisteet, joita kyselyn mukaan enää valmistettiin apteekeissa. Steriilivalmistus on kaikkein vaativinta valmistusta ja siksi se olisi suotavaa keskittää esimerkiksi sairaala-apteekeille tai muutamalle sopimusvalmistusapteekille. Keskittäminen muutamaaan sopimusvalmistusyksikköön tuo etuja mm. osaamisen suhteen. Liian vähäinen sopimusvalmistajien määrä voi johtaa laadun heikkenemiseen.

Lääkevalmistuksen keskittymiseen johtaneet tärkeimmät syyt ovat olleet lääketaksan jälkeenjääneisyys, raaka-aineisiin ja reagensseihin liittyvät ongelmat, tilojen ja laitteiden ylläpito sekä mahdollinen luvanvaraisuus. Lääketaksan mukaan hinnoiteltuna ex tempore -valmisteista saatava korvaus ei vastaa valmistukseen liittyviä kustannuksia. Raaka-aineiden ja reagenssien saatavuus on huonontunut viime vuosina. Raaka-aineiden pakkauskoot ovat liian isoja tarpeeseen nähden.

Suomessa ja maailmalla painiskellaan samojen ongelmien äärellä ja kaikki valmistavat tahot tuntuvat olevan kovin yksin miettimässä oman apteekin valmistukseen liittyviä

vaatimuksia ja niiden täyttämistä. Mietitään, mistä tietoa löytää ja mikä on riittävä laatutaso oman apteekin valmistustoiminnassa. Tulevaisuudessa olisi järkevää yhdistää voimia ja luoda yhteistyö- ja keskustelukanava ex tempore -valmistusta käsitteleviin asioihin kuten omasta laatusostosta, hankintakanavista ja hankalista valmistettavista.

Viranomaisena Fimean tehtävä on valvoa apteekkien lääkevalmistusta. Laatutason pitää olla kohdallaan valmistusmäärään nähden. Mitä laajamittakaavaisempaa valmistus on, sitä enemmän laatuvaatimuksia tiloille, laitteilla ym. vaatimuksille pitää olla. Riskit kasvavat mitä laajemmalle asiakasjoukolle lääkkeet toimitetaan. Sopimusvalmistajilla laadun pitää olla hyvin lähellä lääketeollisuuden laatua, koska valmistetut lääkkeet leviävät laajalle käyttäjäkunnalle.

Sopimusvalmistuksena ostettu tuote, olkoon laajamittakaavainen tai ex tempore -tuote, ei ole sama asia kuin tukkuliikkeestä ostettu tuote. Apteekissa on luotava menettely sopimusvalmisteen ostetun tuotteen vastaanottoon ja apteekkarin on valtuutettava vastaanottoon osallistuva henkilökunta kirjallisesti. Ostava apteekki on vastuussa myymästään sopimusvalmisteen ostetusta tuotteesta.

Ex tempore -valmistuksella tulee olemaan tarvetta myös tulevaisuudessa. Valmistus on osa farmasistin osaamista, jota kannattaa ylläpitää myös apteekkilaitoksen olemassaolon turvaamiseksi. Farmasisti pystyy ratkaisemaan asiakkaan ongelman ex tempore -valmistuksen keinoin.

5. KIRJALLISUUSLUETTELO

Allen LV Jr: Analytical methods used in quality control in a compounding pharmacy. International Journal of Pharmaceutical compounding 21: 31-37, 2017

Allen LV Jr: Basics of compounding capsules. International Journal of Pharmaceutical compounding 20: 125-134, 2016a

Allen LV Jr: Compounding films. International Journal of Pharmaceutical Compounding 20: 298-305, 2016b

Allen LV Jr: Introduction to quality control in a compounding pharmacy. International Journal of pharmaceutical compounding 20: 481-484, 2016c

Allen LV Jr: The art, science, and technology of pharmaceutical compounding. American Pharmaceutical Association: Washington, D.C.; 2012

Dispensatorium Fennicum (DF) 4. painos. Pharmapress Oy/ Marja Honkanen, 2004

European Commission: The Rules Covering Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Part 1, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf

European Pharmacopoeia, 9th Edition (Ph. Eur. 9th Ed.). Council of Europe, Strasbourg, France 2017

Fimea, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus: Apteekkien lääkevalmistusmääräys 6/2011

HE 326/2014: Hallituksen esitys eduskunnalle laeiksi lääkelain sekä sairausvakuutuslain 5 luvun 9 §:n muuttamisesta

Häkkinen L-P, Niskanen T: Lääkevalmistus suomalaisissa apteekeissa; PD -projektityö, Koulutus- ja kehittämiskeskus Aducate, Kuopion Yliopisto, 2010

Kochanowska-Karamyan A: Pharmaceutical compounding: The Oldest, most symbolic, and still vital part of pharmacy. International Journal of Pharmaceutical Compounding 20: 367- 374, 2016

Laadukas lääkevalmistus, opas apteekeille; Suomen Apteekkariliitto, 2010

Lääkeli 1987/395. Annettu Helsingissä 10.4.1987

Palmeira-de-Oliveira R, Macedo M, Machado R, Pacheco A, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Duarte P: Pharmaceutical compounding in portuguese community pharmacies. International Journal of Pharmaceutical Compounding 20: 114-122, 2016

Rose U: New and revised General Chapters in the European Pharmacopoeia, esitys kongressissa European Pharmacopoeia 9th Edition International Conference Tallinn, Estonia 2016, haettu internetistä 1.5.2017
https://www.edqm.eu/sites/default/files/new_technologies_workshop-tallinn-september2016.pdf

Sairausvakuutuslaki 2004/1224. Annettu Helsingissä 21.12.2004

Seyfarth H: L: A Guide to Control Microbial Risks in Sterile and Aseptic Drug Manufacturing. Logfile GMP series 2014

The United States Pharmacopeia 29 / National Formulary 24 (USP 29 / NF 24). United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, USA 2006

Olen pd –opiskelija ja kiinnostunut apteekin ex tempore –valmistuksesta sekä valmistuksen tulevaisuudesta suomalaisissa yksityisapteekeissa. Olen urallani työskennellyt sekä lääketeollisuudessa että apteekin ex tempore – ja laajamittakaavaisessa valmistuksessa sekä laadun kehittämisessä valmistustoiminnassa.

Yhdysvalloissa ja muualla maailmassa ex tempore -lääkevalmistus on lisääntynyt viime vuosina. Tähän on erilaisia syitä, kuten kaupallisten valmisteiden valmistuksen lopettaminen, muualla maailmassa saatavilla olevien valmisteiden puuttuminen omilta markkinoilta, lääkeaineiden huono saatavuus, lapsille suunnattujen valmisteiden puuttuminen, eläinlääkkeet sekä lyhyen kestoajan omaavat lääkkeet. Samalla lääkkeenvalmistuksen koulutusta on lisätty yliopistoissa vastaamaan tähän kasvavaan tarpeeseen. Historiallisesti lääkkeiden valmistaminen on aina kuulunut farmasistin osaamiseen oleellisena osana. Farmasistilla on oikeus ja velvollisuus valmistaa uniikkeja lääkkeitä potilaiden tarpeisiin.

Fimean määräyksessä 6/2011 sekä EU GMP –oppaassa vaaditaan useassa kohdassa valmistukselta ja siihen liittyviltä toiminnoilta riittävää tasoa. Kukin valmistajataho määrittelee riittävän tason sopeutettuna omaan toimintaansa. Tunnetusti farmasian alalle hakeutuu tunnollisia ihmisiä, jotka mielellään toimivat annettujen ohjeiden mukaisesti. Riittävän tason määrittely voi siksi olla haastavaa. Kuitenkin valmistusmäärät vaihtelevat suuresti.

Olisin kiitollinen, jos voisit vastata oheiseen kyselyyn.

Ystävällisin terveisin,

Maarit Bäckman (050 345 3367; mbackman80@gmail.com)

Apteekin nimi
 Apteekin sijainti
 Apteekkinne reseptuuri vuonna 2015 (mukaanlukien mahdollinen sivuapteekki)

Nykytilanne:

Onko apteekissanne lääkkeenvalmistustoimintaa kyllä/ei? Perustele

Kuinka monta lääkevalmiste-erää valmistitte vuonna 2015?

Mitä apteekissanne valmistetaan itse ja mitä tilaatte sopimusvalmistuksena?

Mitä lääkemuotoja ja kuinka paljon apteekissanne valmistettiin vuonna 2015:

- Annosjauhe _____ kpl
- Kapseli _____ kpl
- Geeli/voide _____ g
- Liuos _____ ml
- Korvatippa _____ ml
- Silmätippa _____ ml
- Injektio _____ ml
- Puikko _____ kpl
- Insuliinitäyttö _____ kpl
- Kipukasettitäyttö _____ kpl

Sopimusvalmistus

Teetättekö lääkkeitä sopimusvalmistuksena kyllä/ei?

Kuinka paljon?

- Annosjauhe _____ kpl
- Kapseli _____ kpl
- Geeli/voide _____ g
- Liuos _____ ml
- Korvatippa _____ ml
- Silmätippa _____ ml
- Injektio _____ ml
- Puikko _____ kpl
- Insuliinitäyttö _____ kpl
- Kipukasettitäyttö _____ kpl

Millainen ohjeistus ja dokumentaatio apteekissanne on sopimusvalmistuksena valmistettavan tuotteen vastaanottoon ja myyntiin?

Onko apteekissanne tehty kustannusvertailua sopimusvalmistuksen ja oman valmistuksen välillä kyllä/ei rastiutus

Mikä oli vertailun tulos?

Valmistaville apteekkeille:

Mikä GMP:n osa-alue on hankalin ohjeistaa tai toteuttaa apteekissasi rasti ruutuun:

- tilat ja laitteet
- välineet
- dokumentointi ja toimintaohjeet
- olosuhdeseuranta
- koulutus ja perehdytys
- raaka-aineet ja niiden analysointi
- muu mikä

Mikä hankaluus sisältyy kyseiseen ohjeistukseen tai toimintaan?

Mikä tekijä vaikuttaa eniten valmistuspäätökseen (raaka-aineiden hinta, saatavuus, osaaminen) ja miten ne vaikuttavat valmistuspäätöksiin?

Tekeekö apteekkinne yhteistyötä valmistusasioissa esim. sairaala-apteekkien kanssa? Voisiko yhteistyötä tiivistää?

Tulevaisuuden näkymät

Millaisena näette lääkkeenvalmistuksen tulevaisuuden apteekkisektorilla ja omassa apteekissanne?

Miten suhtaudutte uusien menetelmien käyttöönottoon ex tempore –valmistuksessa?

Oletteko mahdollisesti aloittamassa valmistustoimintaa uudelleen apteekissanne? Millaisia esteitä valmistuksen aloittamiseen on?