

Applikation	SOP/03
-------------	--------

Version: 01

Diese SOP ist im Zusammenhang mit folgenden SOPs zu lesen:
Änderungen gegenüber der letzten Fassung: keine

farbiger Stempel des QMK

1 Zweck und Ziel

Gegenstand der SOP ist die Beschreibung der Bedingungen und des Vorgehens bei der Applikation von Prüfsubstanzen während der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen.

2 Anwendung

Im Prüfplan ist beschrieben, wie die Applikation erfolgen soll. Dort finden sich Angaben für die Bedingungen wie z.B. liegend/sitzend, nüchtern, Abstand zur letzten Mahlzeit und zur nächsten Mahlzeit, Tageszeit, Einnahme zerkaut/unzerkaut, Art, Menge und Temperatur der nachgetrunkenen Flüssigkeit, bei der intravenösen Applikation die Art der Vene, Seite, Ort, Punktion oder über Verweilkanüle, Geschwindigkeit der Injektion.

Dosierung nach Art, Menge, Zubereitung, Zeitpunkt.

3 Beschreibung

Prüf- bzw. Referenzpräparate sind den Probanden gemäß dem im Prüfprotokoll festgelegten Randomisierungsplan protokollgerecht zu applizieren. Der Zeitpunkt der Applikation ist dabei für jeden Probanden exakt festzuhalten, damit die folgenden Blutentnahmen zu den im Prüfplan geforderten Zeiten vorgenommen werden können.

Die Probanden erhalten die Prüfpräparate in der durch die Laufnummern des Randomisierungsplanes vorgegebenen Reihenfolge.

Werden an mehrere Probanden/Patienten Arzneimittel appliziert, ist der zeitliche Abstand so zu wählen, daß die nachfolgenden Aktionen zeitgerecht vorgenommen werden können. Bei Blutentnahmen aus einer Brauntüle muß der Zeitabstand mindestens 1 Minute betragen, um die Blutentnahmen ohne zeitliche Verzögerung vornehmen zu können. Werden im Prüfprotokoll zusätzlich zu den Blutentnahmen andere Maßnahmen, wie z.B. Blutdruckmessungen zu bestimmten Zeiten verlangt, muß der Abstand zwischen den Applikationszeiten entsprechend verlängert werden.

Zur Vermeidung von Verwechslungen sind die Präparate vor jeder Applikation dem Randomisierungsplan entsprechend für jeden Probanden und für jeden Applikationszeitraum getrennt in Applikationsgefäßen zu richten. Die Applikation findet unter Sichtkontrolle des die Prüfung beaufsichtigenden Arztes statt. Gleichzeitig muß immer eine Assistentin anwesend sein, um die Protokollierung vornehmen zu können.

3.1 Orale Applikation

Oral zu applizierende geformte Präparate (Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Dragees) werden bis unmittelbar vor Applikation in Polyethylenröhrchen aufbewahrt, die mit einem Etikett versehen sind, welches den Buchstabencode des Probanden, den Code für die Prüfsubstanz und den Applikationszyklus enthält. Flüssige Formen werden erst kurz vor der Applikation in Applikationsbecher abgefüllt. In den meisten Fällen muß die Menge für jedes Gefäß ausgewogen werden. Darüber ist eine Wägeprotokoll zu führen.

3.1.1 Enteral

Die Probanden erhalten Prüfsubstanzen in fester Form in die Hand. Flüssige Formen werden aus Applikationsbechern verabreicht. Auf Aufforderung nimmt der Proband die Prüfsubstanz in den Mund und schluckt sie herunter. Es wird die im Prüfplan angegebene Flüssigkeitsmenge (in der Regel 200 ml, Raumtemperatur) nachgetrunken. Die Mundhöhle wird inspiziert. Das Applikationsverfahren kann entsprechend den Anforderungen des Prüfplans geändert werden.

3.1.2 Sublingual mit Spray

Die Dosis für die Applikation wird mit der Anzahl der Spray-Hübe angegeben. Die applizierte Menge wird durch Auswiegen vor und nach Applikation bestimmt. Um eine gleichmäßige Applikation zu gewährleisten, ist der Spray-Hub vorher zu üben. Bei mit Freon gefüllten Sprays wird durch Herunterdrü-

cken des Stempels ein gleichmäßiger Hub abgeblasen. Bei mechanischen Hubsprays muß durch kräftiges Niederdrücken ein gleichmäßiger Sprühstoß ausgelöst werden.

Die Person, die die Applikation durchführt, bläst die Sprayflasche in einem vom Applikationsraum abgetrennten Raum durch zweimaliges kräftiges Drücken des Hubkolbens ab. Dabei wird die Flasche senkrecht gehalten.

Bei der Applikation des Medikaments aus einem Spray sitzt der Proband. Er öffnet den Mund etwa um 3cm und hebt die Zunge nach oben und zur Seite. In den Raum zwischen Zunge und Wangenschleimhaut wird gesprüht. Dabei soll sich die Öffnung des Sprays in Höhe der Lippen befinden. Mit der flachen Hand, die schützend vor den Mund gehalten wird, wird geprüft, ob ein spürbarer Rückschlag bei der Applikation entsteht. Wenn ein Teil des Sprühstrahles spürbar reflektiert wird, darf die Applikation nicht gewertet werden. Der Mund des Probanden hätte enger geschlossen werden müssen.

Der Proband steht nach der Applikation auf, verläßt den Applikationsraum und legt sich auf das vorbereitete Bett.

3.2 Rektale Applikation

Das Suppositorium wird dem Probanden mit einem Handschuh und einem Fingerling ausgehändigt. Er legt sich auf eine Untersuchungsfläche, zieht die Beine in Seitenlage zur Hocke an und führt das Suppositorium selbst in den Darm ein. Mit dem mit Handschuh und Fingerling bewehrten Zeigefinger wird das Suppositorium bis tief in den Darm vorgeschoben.

Der anwesende Arzt beobachtet diesen Ablauf vollständig.

Die Toilettentüren werden für 2 Stunden ab Applikation verschlossen.

3.3 Intramuskuläre Applikation

Das Volumen der zu applizierenden Lösung sollte 10 ml nicht überschreiten. Die Lösung muß in ihren physikalischen Eigenschaften für die intramuskuläre Applikation geeignet sein. Sie muß steril sein.

Für die intramuskuläre Applikation von Lösungen muß im Prüfplan der Ort der Applikation angegeben werden. Es können der M.deltoideus des Oberarms, der M.quadriceps am Oberschenkel oder der M.glutäus am Gesäß gewählt werden. Wenn nicht dringlich anders gefordert, soll der M.glutäus gewählt werden.

Die Injektion sollte im Liegen erfolgen.

Für die Injektion wird eine Kanüle der Größe 1 gewählt. Andere Kanülen sind zu kurz. Man tastet mit der Hand die Spina iliaca anterior superior und posterior und legt je nach Seite Zeigefinger oder Daumen auf diese Punkte. In den freien Raum zwischen Zeigefinger und Daumen wird die Kanüle fast senkrecht eingestochen. Dabei ist darauf zu achten, daß die Fettschicht der Haut mit Sicherheit durchstoßen wird und die Kanülenspitze im Muskel zu liegen kommt. Es darf jedoch nicht bis auf den Knochen gestochen werden. Durch Ziehen am Spritzkolben wird geprüft, ob die Spritze zufällig intravasal zu liegen gekommen ist. Ist das der Fall, wird die Kanüle zurückgezogen und erneut eingestochen. Wird ein Vakuum gezogen, kann das Prüfpräparat durch langsame Injektion (5 ml/min) appliziert werden.

Der Bereich, in dem eine versehentliche Injektion in den Nerven möglich ist, wird durch die Hand abgedeckt.

3.4 Intravenöse Applikation

Die intravenöse Applikation erfolgt im Liegen. Der venöse Abfluß wird durch eine Armbinde gestaut und eine Armvene punktiert. Durch Aspiration überzeugt sich der Arzt davon, daß die Kanüle in der Vene liegt. Der Stau wird aufgehoben. Die Injektion der Prüfsubstanz erfolgt langsam, d.h. ca. 5 ml/min, wenn nicht anders im Prüfplan angegeben. Es ist darauf zu achten, daß sich die Haut unter der Injektion nicht vorwölbt. Ein solches Ereignis spricht für eine paravenöse Injektion. Je nach Osmolarität der Lösung müssen Sofortmaßnahmen eingeleitet werden: die Injektion ist abzubrechen, die Nadel bleibt liegen. Es wird isotonische Kochsalzlösung nachinjiziert.

Bei i.v.-Applikation ist zu beachten, daß die Applikationsdauer in der Regel mehr als 1 Minute beträgt und entweder mehrere Personen für die zeitgerechte Applikation im Minutenabstand zur Verfügung stehen oder die Abstände zwischen den einzelnen Probanden bei den Blutentnahmen den Applikationsabständen entsprechend eingehalten werden.

3.5 Subkutane Applikation

Lösungen für die subkutane Applikation müssen denselben Anforderungen genügen wie solche für die intramuskuläre Applikation.

Im Prüfplan ist der Ort der subkutanen Applikation festzulegen. Vorzuziehen ist die Applikation unter die Haut zwischen dem Bauchnabel und dem Ansatz der Schambehaarung.

Man hebt mit Daumen und Zeigefinger eine Hautfalte von der Muskelplatte und sticht die Kanüle in die Hautfalte, so daß die Spitze der Kanüle zwischen den verschieblichen Hautanteilen zu liegen kommt. Bei schlanken Personen bestehen keine Zweifel, bei adipösen Personen muß die Hauttiefe um die vermutete Fettschicht korrigiert und die Spitze der Kanüle dichter unter die Lederhaut gebracht werden.

3.6 Kutane Applikation

Im Prüfplan ist die Größe des Hautareals festzulegen, auf das die Salbe verteilt werden soll. Die Salbe wird mit der handschuhgeschützten Hand oder einem Holzspatel gleichmäßig auf die Haut aufgetragen.

Im Prüfplan ist festzulegen, wie lange die Haut mit der Salbe an der Luft trocknen soll. Es ist festzulegen, welche Technik für die Abdeckung des Applikationsfeldes zu wählen ist.

Im Prüfplan ist festzulegen, zu welchem Zeitpunkt mit welchem Mittel (Wasser, Alkohol) die Haut von Resten der Prüfsubstanz zu reinigen ist.

3.6.1 Ohne Abdeckung

Nach Antrocknen wird über das Applikationsfeld ein Schutz aus Schlauchverband gestülpt. Darüber kann die persönliche Wäsche getragen werden.

3.6.2 Okklusiv

Auf das Applikationsfeld wird eine Kunststoffolie (z.B. handelsübliche Gefrierbeutel) aufgebracht. Die Folie wird mit einem Pflasterstreifen fixiert. Über die Folie wird ein Schlauchverband gestülpt. Dieser wird mit Pflaster an der Haut befestigt.

4 Dokumentation

In jeden CRF werden Präparatname und -menge, Datum, Uhrzeit, Handzeichen der Applizierenden eingetragen. Wenn zutreffend, wird das Wägeprotokoll den Studienunterlagen beigelegt.

5 Zeitbedarf

6 Hinweise und Anmerkungen

7 Mitgeltende Unterlagen

Prüfplan

Investigator's brochure

Gebrauchsinformation der Präparate

8 Zuständigkeiten

I.v.-Injektionen dürfen nur vom Prüfarzt durchgeführt werden; i.m.-, kutane und subkutane Injektionen sowie orale Applikationen dürfen unter Aufsicht eines Arztes auch vom Assistenzpersonal durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte zu zweit appliziert werden: eine Person appliziert, die andere dokumentiert.

9 Begriffe

Applikation: Verabreichung von Medikamenten

10 Anlagen

keine

Das Original der SOP ist bei der QM-Koordinator archiviert unter dem Dateinamen Y:\Aktiv\GHP\5.2VAL\GCP\16SOP\SOPT03_Applikation.docx. Die SOP wird im 2-Jahres-Intervall - wenn nicht vorher der Bedarf besteht - überprüft. Eingezogene Versionen der SOP sind für 10 Jahre zu archivieren. Änderungsvorschläge sind schriftlich an den Autor oder an die QM-Koordinator zu richten.

Diese SOP wurde heute in das Verzeichnis der Standard-Arbeitsanweisungen aufgenommen und ist damit gültig.

Freigabevermerk: Hamburg, den

(Autor)

(Geschäftsführer)

(QM-Koordinator)

Verteiler

Original: QM-Koordinator

Kopie: GF, weitere Abteilungen: