US 03-1 Prövningsläkemedel, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset

Innehåll

US 03-1 Prövningsläkemedel, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset 1
Syfte och omfattning 2
Bakgrund 2
Definitioner och förkortningar 2
Sjukhusapoteksfunktion 3
Rekvisition av prövningsläkemedel 4
Mottagningskontroll av prövnings-läkemedel 4
Administrering och utlämning av prövningsläkemedel 5
Kontroll inför administration/utlämnande till forskningsperson 5
Iordningställande 6
Dokumentation av administration/utlämnande av prövningsläkemedel 6
Förvaring av läkemedel 7
Temperaturövervakning 7
Avvikelser gällande förvaring av läkemedel 7
Karantänförvaring av läkemedel 7
Hantering av cytostatika och andra riskläkemedel 7
Läkemedel med potentiellt bestående toxisk effekt 7
Hantering av vidbehovsmedicinering 8
Läkemedelshantering i journal 8
Städning av läkemedelsförråd och -kylar, frysrum och akutvagnar 9
Retur/destruktion av prövningsläkemedel 9
Roller och ansvar 9
Dokumenthistorik 9
Referenser och länkar 10
Externa styrande dokument 10

Syfte och omfattning

Syftet med denna rutin (SOP) är att säkerställa att läkemedelshanteringen i kliniska studier som genomförs inom Akademiska sjukhuset följer befintliga lokala rutiner och regulatoriska krav.

Rutinen styr hantering och förvaring av läkemedel inom samtliga kliniska läkemedelsprövningar som genomförs inom Akademiska sjukhuset.

Dokumentet är en del i Akademiska sjukhusets rutiner för genomförande av klinisk forskning, A 01 Klinisk forskning, rutin vid Akademiska sjukhuset, Region Uppsala.se (pdf).

Bakgrund

Läkemedel för klinisk prövning, så kallade prövningsläkemedel, hanteras enligt instruktion från sponsor/tillverkare avseende exempelvis klimatkontroll och mottagningskontroll.

Mottagande och hantering av prövningsläkemedel ska regleras i ett apoteksavtal med av Regionen godkänd aktör att distribuera prövningsläkemedel. När Region Uppsala är sponsor ansvarar huvudprövare för att säkerställa att ett apoteksavtal upprättas. Vid företagssponsrad studie ansvarar sponsor för att upprätta apoteksavtal.

Läkemedel för klinisk prövning ska vara märkt och förvaras separat från övriga läkemedel i ett utrymme som bara är tillgängligt för behöriga. Spårbarhet av läkemedlet ska dessutom säkerställas.

Ref. LVFS2011:19 om man ansökt enligt EU-direktivet 2001/20/EG eller tillägg HSLF-FS 2021:109 till nya EU-förordningen 536/2014 (CTR).

Definitioner och förkortningar

AFS	Arbetsmiljöverkets författningssamling.
GCP (ICH GCP)	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice/ ”god klinisk sed”, utarbetade och publicerade av International Council on Harmonisation (ICH).
HSF-FS 2021:109	Kompletterande bestämmelser till nya EU-förordningen 536/2014 om kliniska prövningar för humanläkemedel.

LVFS	Läkemedelsverkets författningssamling.
Prövningsläkemedel	Aktivt läkemedel som prövas eller används som referens inom en klinisk läkemedelsprövning.
SOP	Standard Operating Procedures, beskrivning, styrande dokument med instruktioner som försäkrar att alla som inom organisationen utför arbetet konsekvent och på rätt sätt för att följa förutbestämda specifikationer och kvalitetsmål.
VO	Verksamhetsområde
Karantänläkemedel	Isolering av läkemedel vid misstanke om tex. temperaturavvikelse eller annan händelse som kan ha påverkat läkemedlet.
Beredningsprotokoll	Manual/protokoll för beredning eller iordningställande av ett läkemedel. Kan vara lokalt framställda eller erhållas från läkemedelsföretag vid läkemedelsprövning.
Läkemedelsregimer	Läkemedelsregimer, med flödesscheman och rekommendationer om dosreduktion, är ett hjälpmedel för vårdpersonal vid läkemedelsbehandling av olika sjukdomar.
Ordinationsblad/ordinationskort	Ordination sker enligt sjukhusets och avdelningens ordinarie rutiner. Ordinationer görs ibland på så kallat ordinationsblad eller ordinationskort.

Sjukhusapoteksfunktion

Allt läkemedel som ska levereras till en vårdavdelning/mottagning måste genomgå en farmaceutisk mottagningskontroll innan det levereras till vårdavdelningen. Detta inkluderar även prövningsläkemedel.

Region Uppsala driver sen februari 2019 sin läkemedelshantering i egen regi. Det innebär att en anmälan om sjukhusapoteksfunktion har skickats till Läkemedelsverket. Inom ramen för den anmälan har Läkemedel och farmaci, Kliniska prövningar, rätt att distribuera prövningsläkemedel till Akademiska sjukhuset. För att underlätta hanteringen av prövningsläkemedel har Apoteket AB, Tamro AB, ApoEx och Vecura skrivits in sjukhusapoteksfunktionen och har därmed rätt att skicka prövningsläkemedel direkt till vårdenhet inom Akademiska sjukhuset. OBS att Sponsor alltså inte kan skicka läkemedel direkt till vårdavdelningen/mottagningen utan måste gå via någon av dessa aktörer. Kontrollera vid behov vad som gäller med Läkemedel och farmaci, Kliniska prövningar (kp-general-lf@akademiska.se).

Rekvisition av prövningsläkemedel

Efter skriftlig delegering i studien kan prövningsläkemedel rekvireras/beställas av forskningssjuksköterska eller läkare. Listan ska vara godkänd/signerad av ansvarig prövare. För prövningsläkemedel som lagerhålls av Läkemedel och farmaci, Kliniska prövningar (ing. C7) gäller följande: Rekvisitionsblanketten ska helst skickas till Kliniska prövningar 24 timmar innan önskad leverans. Om rekvisitionsblanketten kommer mindre än tre timmar innan önskad leverans utgår en extra kostnad.

Infusionsläkemedel i en klinisk prövning som kräver beredning hanteras via centrala berednings enheten (CBE) för iordningsställande och levereras genom överräckningsskåp i anslutning till beredningslokalerna (ingång 100:2). Mot extra kostnad kan de transporteras från CBE till avdelningen inför infusionen.

Mottagningskontroll av prövnings-läkemedel

Vid leverans av prövningsläkemedel till vårdavdelning/mottagning från sjukhusapotek kontrolleras följande:

- Att leverans överensstämmer med följesedel/apoteksrekvisition, dvs att rätt läkemedel är levererat för rätt studie. Om IVRS nummer tilldelats kontrolleras även detta.
- Att rätt mängd läkemedel levererats
- Att läkemedlet levererats enligt sponsors temperaturanvisningar. Eventuell templogg avläses och återrapporteras enligt medföljande instruktion.
- Att läkemedlet är utan synliga fel och brister.

När ovanstående kontroll är genomförd signeras följesedel/apoteksrekvisition och i det fall så efterfrågas återrapporteras till avsändande enhet. Kopia sparas även i prövarpärmen.

Om protokollsspecifik hantering finns för prövningsläkemedlet i den enskilda kliniska studien så ska hänsyn tagas till denna. Vid behov kan en checklista upprättas för denna kontroll.

Administrering och utlämning av prövningsläkemedel

Då prövningsläkemedel administreras eller utlämnas till en forskningsperson så ska detta ske enligt Läkemedelshantering - Övergripande rutin för Region Uppsala. Prövningsläkemedel med potentiellt toxisk effekt ska hanteras enligt Läkemedelshantering - Läkemedel med toxisk effekt vid hantering. Om det är nödvändigt att prövningsläkemedel administreras på annan vårdenhet så kan det vara lämpligt att en forskningssjuksköterska följer med forskningspersonen under behandlingen.

Läkemedel som kräver iordningställande dubbelkontrolleras enligt beskrivning nedan.

Administreringen/utlämningen av prövningsläkemedlet dokumenteras sedan skriftligen i journal enligt ordinarie rutin, och på studiens läkemedelslogg eller motsvarande.

Om administrering av läkemedlet regleras i studieprotokollet i den enskilda kliniska studien så ska hänsyn även tagas till detta.

Kontroll inför administration/utlämnande till forskningsperson

Kontrollen av läkemedel inför administrering till forskningsperson varierar för olika typer av beredningar. Kontrollen dokumenteras genom att forskningssköterskan signerar på ordinationsblad alternativt ordinationskort, eller motsvarande, och enligt avdelningens rutiner. Följande ska kontrolleras inför administration till forskningsperson:

Tabletter/kapslar	**Iordningställande av vialer för injektion/infusion**	**Beredning på och uthämtning från CBE**
-	Utseende på vätska	Utseende på vätska
Förvaring	Förvaring	Förvaring
Hållbarhet	Hållbarhet	Hållbarhet
Forskningspersonens identitet	Forskningspersonens identitet	Forskningspersonens identitet
Läkemedelsnamn eller aktiv substans	Läkemedelsnamn eller aktiv substans	Läkemedelsnamn eller aktiv substans

-	Läkemedelsform	Läkemedelsform
Läkemedlets styrka	Läkemedlets styrka	Läkemedlets styrka
Administreringstillfällen	-	Administreringstillfällen
-	Administreringssätt	Administreringssätt
Dosering gentemot ordination	Dosering gentemot ordination	Dosering gentemot ordination
Kontrollera att produkten är märkt för klinisk prövning	Kontrollera att produkten är märkt för klinisk prövning	Kontrollera att produkten är märkt för klinisk prövning
Kontroll gentemot ev IWRS-dokument – burknummer.	-	-

Iordningställande

När forskningssjuksköterska iordningställer vialer för injektion/infusion ska det ske utifrån ett beredningsprotokoll som specificerar även till exempel val av pump och filteraggregat och så vidare.

Vid beräkning och beredning av dos ska dubbelkontroll av antal vialer ske och denna dubbelkontroll dokumenteras sedan genom att båda sjuksköterskorna signerar studiens beredningsprotokoll.

För fördjupad information kring administrering av läkemedel inom Region Uppsala hänvisas till Läkemedelshantering - Övergripande rutin för Region Uppsala, Region Uppsala.se (pdf).

Om ny personal tillkommer i studien så ska delegering och träning enligt respektive studies krav genomföras och dokumenteras innan studierelaterat arbete påbörjas.

Dokumentation av administration/utlämnande av prövningsläkemedel

Varje administration eller utlämnande av prövningsläkemedel ska dokumenteras patientspecifikt på till exempel en läkemedelslog (Engelsk version), IWRS-utskrift etc. Då det krävs full spårbarhet av prövningsläkemedel så ska denna information om möjligt inkludera batchnummer och annan information som behövs för att spåra läkemedlet, datum för utlämnande eller administration, retur och även destruktion.

För avblindning av patient, se US 08 Kodbrytning, Region Uppsala.se (pdf).

Förvaring av läkemedel

Allt prövningsläkemedel som förvaras på vårdavdelning/mottagning ska vara tydligt uppmärkt med studienummer/namn och förvaras på för studien avsedd och märkt plats. Utrymmet där läkemedlet förvaras ska vara låst och tillgängligt endast för personal som hanterar läkemedel på vårdavdelningen.

Notera att det även är möjligt att förvara av prövningsläkemedel på apoteket, om så avtalats.

Temperaturövervakning

Prövningsläkemedel ska som regel förvaras under temperaturövervakning. Övervakningsfrekvens anpassas efter kraven för det enskilda prövningsläkemedlet. Temperaturövervakningen dokumenteras på en temperaturlog, alternativt elektroniskt om automatiserat övervakningssystem finns. Temperaturlistor ska finnas tillgängliga vid monitorering av studien.

Mätinstrumenten för temperaturmätning ska vara kalibrerade och kontrolleras regelbundet. På Akademiska sjukhuset sker detta i allmänhet via Medicinskteknisk avdelning. Vissa läkemedelsrum är dock centralt reglerade och den enskilda enhetens temperaturövervakning bör beskrivas i en lokal SOP.

Se även: Kalibrering av mätinstrument - MT-instruktion, Region Uppsala.se (pdf), Temperaturmätare, kalibrering av – MT-instruktion, Region Uppsala.se (pdf).

Avvikelser gällande förvaring av läkemedel

Om en temperaturavvikelse i förvaringen av prövningsläkemedel inträffar så ska denna rapporteras utan dröjsmål till sponsor eller dess representant. Berörda läkemedel sätts i karantän till dess att sponsor skriftligen bekräftat att studieprodukten kan administreras till forskningsperson.

Avvikelsen ska även rapporteras som en avvikelse enligt eventuella studiespecifika rutiner.

Karantänförvaring av läkemedel

Prövningsläkemedel som satts i karantän ska märkas med klisterlapp med texten ”Karantän” och flyttas tillfälligt till separat förvaring (exempelvis hylla), till dess att sponsor bekräftat att läkemedlet kan användas, alternativt destrueras/returneras.

Hantering av cytostatika och andra riskläkemedel

Läkemedel med potentiellt bestående toxisk effekt

Forskningssjuksköterska ska vara väl förtrogen med de regelverk som omfattar cytostatika och andra riskläkemedel, om sådana hanteras inom ramen för klinisk prövning. Särskild hänsyn ska också tas till gravid personal och personal i fertil ålder.

Skyddskläder ska användas vid hantering, iordningställande och administrering av läkemedel som kan förorsaka bestående skada eller ge upphov till allergier. Vid beredning och läkemedelskontroll så bör arbetet ske i säkerhetsbänk. Använd skyddshandskar och skyddskläder vid beredning och administrering av virus, cytostatika eller antikroppar. Då risk för damm eller aerosoler föreligger bör munskydd användas. Vid spill, se Cytostatika spill, stänk och avfall, extravasering samt riskanalys, Region Uppsala.se (pdf).

För många läkemedel som hanteras i kliniska prövningar finns det begränsad erfarenhet av risker. Detta gäller särskilt i tidiga faser. Det kan därför vara lämpligt att vidtaga säkerhetsåtgärder i klass med riktlinjer för cytostatika och andra läkemedel med bestående cytotoxisk effekt, för dessa prövningsläkemedel.

För mer information om hantering av riskläkemedel hänvisas till Läkemedelshantering - Läkemedel med toxisk effekt vid hantering, Region Uppsala.se (pdf).

Hantering av vidbehovsmedicinering

Forskningssjuksköterska inom Akademiska sjukhuset har i allmänhet rätt att administrera viss vidbehovsmedicinering. Information om vidbehovsmedicinering finns i respektive vårdenhets dokument ”Generella direktiv”. Protokollsspecifika instruktioner för vidbehovsmedicinering ska beaktas.

Läkemedelshantering i journal

Prövningsläkemedel bör om möjligt hanteras i läkemedelsmodulen i Cosmic, MetaVision och Orbit samt enligt lokala rutiner för Akademiska sjukhuset.

Se Läkemedelshantering vid enheter som har IT-systemen Cosmic, MetaVision och Orbit, Region Uppsala.se (pdf).

Premedicineringar och alla andra läkemedel inklusive infusioner som ges till en forskningsperson ska ordineras och dokumenteras i aktuellt journalsystem.

Cytostatika och antikroppar ordineras och hanteras vanligen i Cytodos eller Elas.

Ordination på papper så kallade ”läkemedelsregimer” kan tas fram separat för varje enskild läkemedelsprövning av huvudprövare och forskningssjuksköterska. Detta är dock inget krav. Läkemedelsregimerna kan behöva kontrolleras av läkemedelsansvarig sjuksköterska innan det slutligen godkänns för användning och signeras av huvudprövaren för studien. Regimerna skannas direkt efter given kur in i multimediaarkivet i Cosmic (eller annat system om applicerbart).

För ytterligare information refereras till Standardrutiner för läkemedelshantering i Cosmic, Region Uppsala.se (pdf).

Städning av läkemedelsförråd och -kylar, frysrum och akutvagnar

Rutiner för städning av läkemedelsförråd och -kylar, ev. frysrum och akutvagnar styrs av Läkemedelshantering - Övergripande rutin för Region Uppsala (DocPlusSTYR-26235) samt anpassas lokalt.

Retur/destruktion av prövningsläkemedel

Returläkemedel förvaras märkta per studie i låsta skåp/utrymmen med access som begränsas till endast relevant personal. Så snart som möjligt ska läkemedel returneras till sponsor, alternativt skickas för destruktion eller destrueras lokalt om så avtalats med sponsor.

Innan retur/destruktion av prövningsläkemedel ska skriftlig godkännande för detta finnas från sponsor.

Läkemedel som ska destrueras lokalt kan skickas till sjukhusapoteket för kontrollbränning. Om dokumentation av destruktionen inte krävs och om sponsor tillåter så kan prövningsläkemedlet även destrueras enligt instruktioner för läkemedelsavfall i Avfallshandbok för Akademiska sjukhuset, Region Uppsala.se (pdf).

Vid retur/destruktion dokumenteras alltid vilka läkemedel som returneras eller destrueras på studiespecifika blanketter. Forskningssjuksköterskan som ansvarar för stängningen, monitorn, samt ev. apoteket (om destruktionen sker där) verifierar sedan att informationen stämmer genom att signera blanketten.

Roller och ansvar

Verksamhetschef ansvarar för att fastställa ändamålsenliga rutiner och att på ett tydligt sätt fördela ansvaret för läkemedelshanteringen inom aktuellt verksamhetsområde (VO) på AS. Ansvarsförhållanden för verksamhetschef, avdelningschef och läkemedelsansvariga inom Region Uppsala beskrivs detaljerat i Läkemedelshantering - Övergripande rutin för Region Uppsala, Region Uppsala.se (pdf).

Huvudprövare ansvarar för läkemedelshanteringen i klinisk prövning enligt beskrivning i denna SOP. Delar av dessa arbetsuppgifter delegeras vanligen skriftligen till forskningssjuksköterska.

Dokumenthistorik

Författare

Frida Nyberg, Camilla Taavo och Tora Sundin.

Datum

2021-11-26 Nytt dokument, granskat av Therese Arnekrans och Moa Bülow.

2022-05-03 Reviderad och granskad av Moa Bülow och Veronica Pettersson.

2023-03-21 Reviderad (länkar) och granskad av Moa Bülow och Veronica Pettersson.

Referenser och länkar

Läkemedelshantering - Övergripande rutin för Region Uppsala (DocPlusSTYR-26235)
Läkemedelshantering - Delegering av iordningställande, administrering eller överlämnande av läkemedel (DocPlusSTYR-26922)
Läkemedelshantering – Säkerhetsbänkar DocPlusSTYR-26491
Läkemedelshantering - Läkemedel med toxisk effekt vid hantering (DocPlus STYR-26924)
Läkemedelshantering – Kvalitetsgranskning av läkemedelshantering 2020 (DocplusSTYR-16623)
Cytostatika spill, stänk och avfall, extravasering samt riskanalys (DocPlus STYR-13512)
Standardrutiner för läkemedelshantering i Cosmic version R8.2 (DocPlus STYR-14891)
Uppdragsbeskrivning läkemedelsansvarig för ordination (DocPlusSTYR-24499)
Uppdragsbeskrivning läkemedelsansvarig för hantering (DocPlusSTYR-336)
Ref. Checklista för Akutvagn vuxen, DocPlus-ID: DocPlusSTYR-375
Vårdhandboken
AS 11.10 Avfallshandbok för Akademiska sjukhuset (DocPlus STYR-19310)
Kalibrering av mätinstrument - MT-instruktion
Temperaturmätare, kalibrering av – MT-instruktion

Externa styrande dokument

Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt (AFS 2005:5), samt revision (AFS 2009:6)
Gravida och ammande arbetstagare (AFS 2007:5)
Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor (LVFS 2011:19)
EU-förordning 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel
Kompletterande bestämmelser till EU-förordning 536/2014 HSLF-FS 2021:109
Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården (HSLF-FS 2017:37)
Läkemedelslag (2015:315)