

|            |   |  |
|------------|---|--|
| <b>STN</b> | <b>Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok</b><br><b>Časť 1: Hodnotenie a skúšanie v systéme</b><br><b>manažérstva rizika</b><br>(ISO 10993-1: 2009) | <b>STN</b><br><b>EN ISO 10993-1</b><br><br>85 6510 |
|------------|---|--|

Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

Évaluation biologique des dispositifs médicaux. Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten. Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems

Táto norma je slovenskou verziou európskej normy EN ISO 10993-1: 2009. Preklad zabezpečil Slovenský ústav technickej normalizácie. Táto norma má rovnaké postavenie, ako majú oficiálne verzie.

This standard is the Slovak version of the European Standard EN ISO 10993-1: 2009. It was translated by Slovak Standards Institute. It has the same status as the official versions.

#### **Nahradenie predchádzajúcich noriem**

Táto norma nahrádza STN EN ISO 10993-1 z decembra 2009 v celom rozsahu.

STN EN ISO 10993-1

## Národný predhovor

### Citované normy

ISO 10993-2 zavedená v STN EN ISO 10993-2: 2006 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 2: Požiadavky na správne zaobchádzanie so zvieratami (ISO 10993-2: 2006) (85 6511)

ISO 10993-3 zavedená v STN EN ISO 10993-3: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 3: Skúšky genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity (ISO 10993-3: 2003) (85 6510)

ISO 10993-4 zavedená v STN EN ISO 10993-4: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 4: Výber skúšok na interakcie s krvou (ISO 10993-4: 2002) (85 6510)

ISO 10993-5 zavedená v STN EN ISO 10993-5: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 5: Skúšky cytotoxicity (ISO 10993-5: 2009) (85 6510)

ISO 10993-6 zavedená v STN EN ISO 10993-6: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 6: Skúšky lokálnych účinkov po implantácii (ISO 10993-6: 2007) (85 6510)

ISO 10993-7 zavedená v STN EN ISO 10993-7: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 7: Zvyšky po sterilizácii etylénoxidom (ISO 10993-7: 2008) (85 6510)

ISO 10993-9 zavedená v STN EN ISO 10993-9: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 9: Osnova na identifikáciu a kvantifikáciu potenciálnych degradačných produktov (ISO 10993-9: 1999) (85 6510)

ISO 10993-10 zavedená v STN EN ISO 10993-10: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 10: Skúšky na dráždivosť a na oneskorenú precitlivosť (ISO 10993-10: 2002 vrátane Amd 1: 2006) (85 6510)

ISO 10993-11 zavedená v STN EN ISO 10993-11: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 11: Skúšky na systémovú toxicitu (ISO 10993-11: 2006) (85 6510)

ISO 10993-12 zavedená v STN EN ISO 10993-12: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 12: Príprava vzorky a referenčné materiály (ISO 10993-12: 2007) (85 6510)

ISO 10993-13 zavedená v STN EN ISO 10993-13: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 13: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov zdravotníckych pomôcok z polymérov (ISO 10993-13: 1998) (85 6510)

ISO 10993-14 zavedená v STN EN ISO 10993-14: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 14: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z keramických materiálov (ISO 10993-14: 2001) (85 6510)

ISO 10993-15 zavedená v STN EN ISO 10993-15: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 15: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z kovov a zliatin (ISO 10993-15: 2000) (85 6510)

ISO 10993-16 zavedená v STN EN ISO 10993-16: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 16: Plán toxikokinetickej štúdie degradačných produktov a vylúhovateľných látok (ISO 10993-16: 1997) (85 6510)

ISO 10993-17 zavedená v STN EN ISO 10993-17: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 17: Stanovenie dovolených limitov pre vylúhovateľné látky (ISO 10993-17: 2002) (85 6510)

ISO 10993-18 zavedená v STN EN ISO 10993-18: 2009 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 18: Chemická charakterizácia materiálov (ISO 10993-18: 2005) (85 6510)

ISO/TS 10993-19 dosiaľ nezavedená

ISO TS 10993-20 dosiaľ nezavedená

ISO 14971 zavedená v STN EN ISO 14971: 2010 Zdravotnícke pomôcky. Aplikácia manažérstva rizika pri zdravotníckych pomôckach (ISO 14971: 2007) (85 5231)

### Súvisiace právne predpisy

Smernica 86/609/EHS z 24. 11. 1986 o ochrane zvierat používaných na pokusy a iné vedecké ciele zmenená smernicou 2003/65/ES z 22. 6. 2003 (OJ L 230 zo 16. 09. 2003);

smernica 90/385/EHS z 20. 6. 1990 (OJ L 189 z 20. 7. 1990) o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach, zmenená smernicou 93/68/EHS z 22. 7. 1993 (OJ L 220 z 30. 8. 1993);

smernica 93/42/EHS zo 14. 6. 1993 (OJ L 169 z 12. 7. 1993) o zdravotníckych pomôckach;

zákon č. 115/1995 Z. z. o ochrane zvierat;

nariadenie vlády SR č. 569/2001 Z. z., ktorým sa ustanovujú podrobnosti o technických požiadavkách a postupoch posudzovania zhody diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro*;

nariadenie vlády SR č. 570/2001 Z. z., ktorým sa ustanovujú podrobnosti o technických požiadavkách a postupoch posudzovania zhody aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôcok;

nariadenie vlády SR č. 572/2001 Z. z., ktorým sa ustanovujú podrobnosti o technických požiadavkách a postupoch posudzovania zhody zdravotníckych pomôcok.

### **Vypracovanie normy**

Spracovateľ: Mgr. Miroslav Kočan, Bratislava, Natália Kočanová

Technická komisia: TK 102 Zdravotnícke pomôcky

COVID-19

STN EN ISO 10993-1

COVID-19

**Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok  
Časť 1: Hodnotenie a skúšanie v systéme manažérstva rizika  
(ISO 10993-1: 2009)**

Biological evaluation of medical devices  
Part 1: Evaluation and testing within a risk management process  
(ISO 10993-1: 2009)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1: Evaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque  
(ISO 10993-1: 2009)

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Beurteilung und Prüfung im Rahmen eines Risikomanagementsystems  
(ISO 10993-1: 2009)

Túto európsku normu CEN schválil 17. septembra 2009.

Členovia CEN sú povinní plniť vnútorné predpisy CEN/CENELEC, v ktorých sú určené podmienky, za ktorých sa tejto európskej norme bez akýchkoľvek zmien priznáva postavenie národnej normy. Aktualizované zoznamy a bibliografické údaje týkajúce sa takýchto národných noriem možno na požiadanie dostať od Riadiaceho strediska CEN alebo od každého člena CEN.

Táto európska norma existuje v troch oficiálnych verziách (anglickej, francúzskej, nemeckej). Verzia v akomkoľvek inom jazyku, ktorú na vlastnú zodpovednosť vydal člen CEN v preklade do národného jazyka a oznámil to Riadiacemu stredisku CEN, má rovnaké postavenie, ako majú oficiálne verzie.

Členmi CEN sú národné normalizačné organizácie Belgicka, Bulharska, Cypru, Česka, Dánska, Estónska, Fínska, Francúzska, Grécka, Holandska, Írska, Islandu, Litvy, Lotyšska, Luxemburska, Maďarska, Malty, Nemecka, Nórska, Poľska, Portugalska, Rakúska, Rumunská, Slovenska, Slovinska, Spojeného kráľovstva, Španielska, Švajčiarska, Švédsko a Talianska.

## **CEN**

Európsky výbor pre normalizáciu  
European Committee for Standardization  
Comité Européen de Normalisation  
Europäisches Komitee für Normung

**Riadiace stredisko: Avenue Marnix 17, B-1000 Brusel**

STN EN ISO 10993-1

**Obsah**

strana

|  |    |
|--|----|
| <b>Predhovor</b> .....   | 7  |
| <b>Úvod</b> .....  | 8  |
| <b>1</b> Predmet normy .....   | 8  |
| <b>2</b> Normatívne odkazy .....   | 9  |
| <b>3</b> Termíny a definície.....  | 10 |
| <b>4</b> Všeobecné zásady pri biologickom hodnotení zdravotníckych pomôcok.....  | 11 |
| <b>5</b> Kategorizácia zdravotníckych pomôcok.....   | 14 |
| <b>5.1</b> Všeobecne .....   | 14 |
| <b>5.2</b> Kategorizácia podľa povahy kontaktu s telom.....  | 14 |
| <b>5.3</b> Kategorizácia podľa trvania kontaktu.....   | 15 |
| <b>6</b> Proces biologického hodnotenia .....  | 15 |
| <b>6.1</b> Charakterizácia materiálu .....   | 15 |
| <b>6.2</b> Skúšky na biologické hodnotenie .....   | 16 |
| <b>7</b> Interpretácia údajov z biologického hodnotenia a celkové posúdenie biologickej bezpečnosti.....   | 20 |
| <b>Príloha A</b> (informatívna) – Skúšky na biologické hodnotenie .....  | 21 |
| <b>Príloha B</b> (informatívna) – Návod na proces manažérstva rizika .....   | 22 |
| <b>Príloha C</b> (informatívna) – Navrhovaný postup literárnej rešerše .....   | 24 |
| <b>Príloha ZA</b> (informatívna) – Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a základnými požiadavkami smernice 93/42/EHS o zdravotníckych pomôcokach.....                              | 26 |
| <b>Príloha ZB</b> (informatívna) – Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a základnými požiadavkami smernice 90/385/EHS o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôcokach..... | 27 |
| <b>Literatúra</b> .....  | 28 |

## Predhovor

Tento dokument (EN ISO 10993-1: 2009) vypracovala technická komisia ISO/TC 194 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok v spolupráci s technickou komisiou CEN/TC 206 Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok, ktorej sekretariát je v NEN.

Tejto európskej norme sa musí priznať postavenie národnej normy buď vydaním identického textu, alebo oznámením najneskoršie do apríla 2010 a národné normy, ktoré sú s ňou v rozpore, musia sa zrušiť najneskoršie do apríla 2010.

Je potrebné venovať pozornosť tej možnosti, že niektoré ustanovenia tohto dokumentu môžu byť predmetom patentových práv. CEN [a/alebo CENELEC] nie sú zodpovedné za identifikáciu týchto ľubovoľných alebo všetkých patentových práv.

Tento dokument nahrádza EN ISO 10993-1 z júna 2009.

Tento dokument CEN vypracoval na základe mandátu, ktorý mu udelili Európska komisia a Európske združenie voľného obchodu, aby sa podporili základné požiadavky smerníc ES.

Vzťah k smerniciam ES sa uvádza v informatívnych prílohách ZA a ZB, ktoré sú neoddeliteľnou súčasťou tejto normy.

Norma ISO 1993 so všeobecným názvom Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok má tieto časti:

Časť 1: Hodnotenie a skúšanie v systéme manažérstva rizika

Časť 2: Požiadavky na správne zaobchádzanie so zvieratami

Časť 3: Skúšky genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity

Časť 4: Výber skúšok na interakcie s krvou

Časť 5: Skúšky cytotoxicity – metódy *in vitro*

Časť 6: Skúšky lokálnych účinkov po implantácii

Časť 7: Zvyšky po sterilizácii etylénoxidom

Časť 9: Osnova na identifikáciu a kvantifikáciu potenciálnych degradačných produktov

Časť 10: Skúšky na dráždivosť a na oneskorenú precitlivosť

Časť 11: Skúšky na systémovú toxicitu

Časť 12: Príprava vzorky a referenčné materiály

Časť 13: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov zdravotníckych pomôcok z polymérov

Časť 14: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z keramických materiálov

Časť 15: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z kovov a zliatin

Časť 16: Plán toxikokinetickej štúdie degradačných produktov a vylúhovateľných látok

Časť 17: Stanovenie dovolených limitov pre vylúhovateľné látky

Časť 18: Chemická charakterizácia materiálov

Časť 19: Fyzikálno-chemická, morfológická a topografická charakterizácia materiálov (technická špecifikácia)

Časť 20: Princípy a metódy imunotoxikologického skúšania zdravotníckych pomôcok (technická špecifikácia)

V súlade s vnútornými predpismi CEN/CENELEC sú túto európsku normu povinné prevziať národné normalizačné organizácie týchto krajín: Belgicka, Bulharska, Cypru, Česka, Dánska, Estónska, Fínska, Francúzska, Grécka, Holandska, Írska, Islandu, Litvy, Lotyšska, Luxemburska, Maďarska, Malty, Nemecka, Nórska, Poľska, Portugalska, Rakúska, Rumunsko, Slovenska, Slovinska, Spojeného kráľovstva, Španielska, Švajčiarska, Švédsko a Taliansko.

## Poznámka o oznámení

Text normy ISO 10993-1: 2009 CEN schválil ako EN ISO 10993-1: 2009 bez akýchkoľvek modifikácií.

STN EN ISO 10993-1

## Úvod

Hlavným cieľom tejto časti normy ISO 10993 je ochrana ľudí pred možnými biologickými rizikami vznikajúcimi pri používaní zdravotníckych pomôcok. Je zostavená z niekoľkých medzinárodných a národných noriem a smerníc týkajúcich sa biologického hodnotenia zdravotníckych pomôcok. Má byť smerným dokumentom pre biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok v rámci systému manažérstva rizika ako súčasť celkového hodnotenia a vývoja každej pomôcky. Tento prístup zlučuje skúmanie a hodnotenie jestvujúcich údajov zo všetkých zdrojov a ak treba, výber a aplikáciu doplnkových skúšok, a takto umožňuje celkové hodnotenie biologických reakcií na každú pomôcku súvisiacich s jej bezpečnosťou pri používaní. Treba si uvedomiť, že termín "zdravotnícka pomôcka" je veľmi rozsiahly a zahŕňa na jednej strane jednotlivý materiál, ktorý môže byť vo viac ako jednej fyzikálnej forme a na druhej strane súbor prístrojov alebo častí zariadenia, ktoré pozostávajú z množstva zložiek vyrobených z viac ako jedného materiálu.

Norma ISO 10993-1 sa zaoberá zisťovaním účinkov zdravotníckych pomôcok na tkanivo skôr všeobecne, ako v špecifickej situácii určitého druhu pomôcky. Pre kompletne hodnotenie biologickej bezpečnosti norma klasifikuje zdravotnícke pomôcky podľa charakteru a trvania ich predpokladaného kontaktu s ľudským tkanivom pri ich používaní a indikuje v matici súbory biologických údajov, ktoré sa považujú za relevantné pri rozhodovaní o kategórii každej pomôcky.

Rozsah biologických nebezpečenstiev je široký a zložitý. Interakcia tkaniva so samotným materiálom sa nemôže posudzovať oddelene od celej konštrukcie pomôcky. Preto pri navrhovaní pomôcky by mohla voľba najlepšieho materiálu vzhľadom na interakciu s tkanivom viesť k menej funkčnej pomôcke, pretože interakcia s tkanivom je len jednou z mnohých charakteristík, ktoré treba pri voľbe uvažovať. Ak materiál má reagovať s tkanivom, aby splnil svoju funkciu, biologické hodnotenie sa má takto zamerať.

Ak sa interakcie s tkanivom vyvolané materiálom pri jednej aplikácii pokladajú za nepriaznivé, nemusia sa takto hodnotiť pri inej aplikácii. Biologické skúšanie je okrem iného založené na skúšobných metódach *in vitro* a *ex vivo* a na zvieracích modeloch, takže predpokladané správanie pri používaní pomôcky u ľudí sa môže prisudzovať len s veľkou opatrnosťou, lebo sa nedá jednoznačne usúdiť, či sa tie isté reakcie s tkanivom prejavajú aj pri iných druhoch. Okrem toho rozdiely v spôsobe reakcie na ten istý materiál u rôznych jednotlivcov ukazujú, že niektorí pacienti môžu mať nepriaznivú reakciu aj na dobre osvedčené materiály.

Úlohou tejto časti ISO 10993 je poskytnúť osnovu na plánovanie biologického hodnotenia, ktoré rovnako ako vedecké poznanie zlepšuje naše chápanie základných mechanizmov reakcií tkaniva, minimalizuje množstvo a expozíciu skúšobných zvierat uprednostňovaním skúšania chemických zložiek a modelov *in vitro* vtedy, keď tieto metódy poskytujú rovnako závažné informácie ako informácie získané z modelov *in vivo*.

Táto medzinárodná norma nemá poskytovať nemenný súbor skúšobných metód vrátane kritéria vyhovuje/nevychová, pretože by to mohlo viesť k nežiaducim obmedzeniam pri vývoji a používaní nových zdravotníckych pomôcok, alebo k falošnému pocitu bezpečnosti pri všeobecnom používaní zdravotníckej pomôcky. Ak si to vyžaduje konkrétna aplikácia, zainteresovaní odborníci vo výrobe alebo v oblasti aplikácie môžu rozhodnúť, že sa určité špecifické skúšky a kritéria, opísané vo vertikálnej norme na výrobok.

Táto časť ISO 10993 je určená na používanie pre náležite kvalifikovaných, zaškolených a skúsených profesionálov, ktorí sú schopní interpretovať jej požiadavky a vyvodiť závery z hodnotenia každej zdravotníckej pomôcky na základe všetkých faktorov súvisiacich s pomôckou, jej určeného používania a súčasného stavu vedomostí o zdravotníckej pomôcke preskúmaním odbornej literatúry a predchádzajúcich klinických skúseností.

Príloha A obsahuje informatívnu tabuľku, ktorá všeobecne pomáha pri identifikovaní súborov biologických údajov odporúčaných na hodnotenie zdravotníckych pomôcok, v závislosti od ich kategórie podľa kontaktu s telom a trvania klinickej expozície. Príloha B obsahuje návod na aplikáciu systému manažérstva rizika na zdravotnícke pomôcky, ktoré zahŕňa biologické hodnotenie.

## 1 Predmet normy

Táto časť normy ISO 10993 opisuje:

- všeobecné zásady riadenia biologického hodnotenia zdravotníckych pomôcok v systéme manažérstva rizika;
- všeobecnú kategorizáciu pomôcok založenú na charaktere a trvaní ich kontaktu s telom;



- hodnotenie jestvujúcich relevantných údajov zo všetkých zdrojov;
- identifikáciu nedostatkov v dostupnom súbore údajov na základe analýzy rizika;
- identifikáciu doplnkových súborov údajov potrebných na analýzu biologickej bezpečnosti zdravotníckej pomôcky;
- posúdenie biologickej bezpečnosti zdravotníckej pomôcky.

Táto časť normy ISO 10993 sa nevzťahuje na skúšanie materiálov a pomôcok, ktoré neprichádzajú do priameho alebo nepriameho kontaktu s telom pacienta, ani na biologické nebezpečenstvá v dôsledku mechanickej poruchy. Ostatné časti ISO 10993 obsahujú špecifické skúšky tak, ako sa uvádza v predhovore.

## 2 Normatívne odkazy

Nasledujúce citované publikácie sú nevyhnutné na používanie tohto dokumentu. Pri datovaných odkazoch sa používa len citované vydanie. Pri nedatovaných odkazoch sa používa najnovšie vydanie citovaného dokumentu (vrátane akýchkoľvek zmien).

ISO 10993-2 *Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 2: Požiadavky na správne zaobchádzanie so zvieratami.]

ISO 10993-3 *Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 3: Skúšky genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity.]

ISO 10993-4 *Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interaction with blood*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 4: Výber skúšok na interakcie s krvou.]

ISO 10993-5 *Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 5: Skúšky cytotoxicity.]

ISO 10993-6 *Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 6: Skúšky lokálnych účinkov po implantácii.]

ISO 10993-7 *Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 7: Zvyšky po sterilizácii etylénoxidom.]

ISO 10993-9 *Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 9: Osnova na identifikáciu a kvantifikáciu potenciálnych degradačných produktov.]

ISO 10993-10 *Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 10: Skúšky na dráždivosť a na oneskorenú precitlivosť.]

ISO 10993-11 *Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 11: Skúšky na systémovú toxicitu.]

ISO 10993-12 *Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 12: Príprava vzorky a referenčné materiály.]

ISO 10993-13 *Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical device*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 13: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov zdravotníckych pomôcok z polymérov.]

ISO 10993-14 *Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 14: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z keramických materiálov.]

ISO 10993-15 *Biological evaluation of medical devices – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 15: Identifikácia a kvantifikácia degradačných produktov z kovov a zliatin.]

ISO 10993-16 *Biological evaluation of medical devices – Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 16: Plán toxikologickej štúdie degradačných produktov a vyluhovateľných látok.]

## STN EN ISO 10993-1

ISO 10993-17 *Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 17: Stanovenie dovolených limitov pre vylúhovateľné látky.]

ISO 10993-18 *Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 18: Chemická charakterizácia materiálov.]

ISO/TS 10993-19 *Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials*. [Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok. Časť 19: Fyzikálno-chemická, morfológická a topografická charakterizácia materiálov.]

ISO TS 10993-20 *Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*. [Biologické skúšanie zdravotníckych pomôcok. Časť 20: Princípy a metódy imunotoxikologického skúšania zdravotníckych pomôcok.]

ISO 14971 *Medical Devices – Application of risk management to medical devices*. [Zdravotnícke pomôcky. Aplikácia manažérstva rizika pri zdravotníckych pomôckach.]

### 3 Termíny a definície

V tejto časti normy ISO 10993 sa používajú nasledujúce termíny a definície:

**3.1 zdravotnícka pomôcka (angl. medical device):** akýkoľvek nástroj, prístroj, implement, stroj, aparát, implantát, činidlo *in vitro* alebo kalibračný materiál, softvér, materiál alebo iný podobný alebo príbuzný predmet, určený výrobcom na používanie pre ľudí samostatne alebo v kombinácii na jeden alebo viac z týchto špecifických cieľov:

- diagnóza, prevencia, sledovanie, liečenie alebo zmiernenie ochorenia;
- diagnóza, sledovanie, liečenie, zmiernenie poranenia alebo náhrada pri telesnom postihnutí;
- vyšetrenie, nahradenie, modifikácia alebo opora anatómie alebo fyziologického procesu;
- podpora alebo záchrana života;
- kontrola počatia;
- dezinfekcia zdravotníckych pomôcok;
- zabezpečovanie informácií na zdravotnícke účely pomocou skúmania vzoriek *in vitro* pochádzajúcich z ľudského tela,

a ktorý nedosahuje svoj hlavný určený účinok v ľudskom tele alebo na ňom farmakologickými, imunologickými alebo metabolickými prostriedkami, ktoré však môžu jeho funkciu podporovať

POZNÁMKA 1. – Túto definíciu vyvinul Global Harmonization Task Force (GHTF).  
[ISO 13485: 2003, definícia 3.7]

POZNÁMKA 2. – Výrobky, ktoré sa v niektorých právnych systémoch môžu považovať za zdravotnícke pomôcky, ale pre ktoré ešte nejestvuje harmonizovaný prístup, sú:

- 1) pomôcky pre invalidných a postihnutých ľudí;
- 2) pomôcky na ošetrovanie a diagnostikovanie ochorení a poranení zvierat;
- 3) príslušenstvo zdravotníckych pomôcok (pozri poznámku 4);
- 4) dezinfekčné činidlá;
- 5) pomôcky, ktoré obsahujú zvieracie a ľudské tkanivá, ktoré môžu spĺňať požiadavky uvedenej definície, ale podliehajú iným regulačným predpisom.

POZNÁMKA 3. – Príslušenstvo špeciálne určené výrobcom na používanie spolu s „materskou“ zdravotníckou pomôckou a ktoré má umožniť zdravotníckej pomôcke dosiahnuť jej určený účel, má byť predmetom tejto medzinárodnej normy.

POZNÁMKA 4. – Zdravotnícke pomôcky sa odlišujú od liekov/biologických prípravkov a ich biologické hodnotenie si vyžaduje iný prístup.

POZNÁMKA 5. – Zdravotnícke pomôcky môžu zahŕňať dentálne pomôcky.

**3.2 materiál (angl. material):** každý syntetický alebo prírodný polymér, kov, zliatina, keramický materiál alebo iná neživá látka vrátane devitalizovaného tkaniva, používaný ako zdravotnícka pomôcka alebo jej časť

**3.3 konečný výrobok (angl. final product):** zdravotnícka pomôcka v stave pripravenom na používanie tak, ako to uvádza špecifikácia výrobcu alebo označenie

**3.4 chemická zložka (angl. chemical constituent):** každá syntetická alebo prírodná látka používaná pri výrobe materiálov a (alebo) zdravotníckych pomôcok, ako sú prísady (antioxidanty, stabilizátory UV, farbivá a pod.), pomocné látky pri výrobe (rozpúšťadlá, mazadlá, odpeňovače a pod.)

**3.5 súbor údajov (angl. data set):** informácie z rôznych zdrojov potrebné na charakterizáciu biologickej reakcie pomôcky

## 4 Všeobecné zásady pri biologickom hodnotení zdravotníckych pomôcok

**4.1** Biologické hodnotenie každého materiálu alebo zdravotníckej pomôcky určenej na používanie pre ľudí musí byť časťou štruktúrovaného programu v rámci systému manažérstva rizika podľa normy ISO 14791 tak, ako sa to znázorňuje na obrázku 1. Príloha B poskytuje návod na tento postup. Biologické hodnotenie musia plánovať, vykonávať a zdokumentovať erudovaní a skúsení pracovníci. V prílohe C sa uvádza, ako sa má vykonávať literárna rešerš existujúcich údajov.

Plán manažérstva rizika má identifikovať aspekty biologického hodnotenia, ktoré si vyžadujú špeciálne technické spôsobilosti a musí identifikovať osoby zodpovedné za hodnotenie biologickej bezpečnosti.

Program hodnotenia musí obsahovať zdokumentované erudované rozhodnutia, ktoré zvažujú výhody/nevýhody a závažnosť:

- a) fyzikálnych a chemických vlastností rôznych materiálov prichádzajúcich do úvahy;  
POZNÁMKA. – Ak je táto informácia už zdokumentovaná v manažerstve rizika pre pomôcku, môže sa zahrnúť vo forme odkazu.
- b) poznatkov z klinického používania v minulosti alebo údajov o expozícii u ľudí;
- c) všetkých jestvujúcich toxikologických a ďalších biologických bezpečnostných údajov o výrobku a materiáloch zložiek, produktoch rozkladu a metabolitoch;
- d) skúšobných postupov.

Hodnotenie môže zahŕňať štúdium príslušných predklinických a klinických skúseností, ako aj aktuálne skúšanie. Toto hodnotenie môže viesť k záveru, že nijaké ďalšie skúšanie nie je potrebné, ak sa v minulosti ukázalo, že materiál je bezpečný pri určenom používaní a vo fyzikálnej forme, ktoré sú rovnocenné používaniu a fyzikálnej forme hodnotenej pomôcky.

**4.2** Pri výbere materiálov, ktoré sa majú použiť na výrobu pomôcky, by sa mala v prvom rade zvažovať ich vhodnosť na tento cieľ vzhľadom na charakteristiky a vlastnosti materiálu, medzi ktoré patria chemické, toxikologické, fyzikálne, elektrické, morfológické a mechanické vlastnosti.

**4.3** Na celkové biologické hodnotenie pomôcky sa z hľadiska vhodnosti musia brať do úvahy:

- a) materiály použité na výrobu;
- b) určené prísady, kontaminanty a rezíduá z výrobného procesu (pozri rezíduá etylénoxidu v norme ISO 10993-7);
- c) vylúhovateľné látky (pozri normu ISO 10993-17);
- d) degradačné produkty (pozri normu ISO 10993-9 o všeobecných princípoch a normy ISO 10993-13, ISO 10993-14 a ISO 10993-15 o degradačných produktoch z polymérov, keramických materiálov a kovov);
- e) ostatné zložky a ich interakcie v konečnom výrobku;
- f) funkčnosť a charakteristiky konečného výrobku;
- g) fyzikálne vlastnosti konečného výrobku, okrem iného vrátane pórovitosti, veľkosti častíc, tvaru a morfológie povrchu.

Pred každým biologickým skúšaním (pozri obrázok 1) sa musia identifikovať chemické zložky materiálu a zvážiť chemické vlastnosti (pozri normu ISO 10993-18).

Musia sa brať do úvahy fyzikálne účinky pomôcky, ak vplyvajú na kompatibilitu (pozri ISO/TS 10993-19).

Pri implantovaných pomôckach sa pri hodnotení rizika majú brať do úvahy okrem systematických účinkov aj lokálne účinky.

STN EN ISO 10993-1

**4.4** Pri výbere skúšok a údajov potrebných na biologické hodnotenie a pri ich interpretácii sa musí zohľadniť chemické zloženie materiálov vrátane podmienok expozície ako aj charakter, stupeň, frekvenciu a trvanie expozície zdravotníckej pomôcky alebo jej zložiek telu, ktoré umožňujú kategorizáciu pomôcok, aby sa uľahčil výber vhodných skúšok (pozri kapitolu 5). Rozsah biologického hodnotenia v podstate určuje charakter, stupeň, trvanie a frekvencia expozície a nebezpečenstvá identifikované pre materiál.

**4.5** Pre každý materiál a konečný výrobok sa musia brať do úvahy všetky známe možné biologické nebezpečenstvá, to však neznamená, že skúšanie na všetky potenciálne nebezpečenstvá je nevyhnutné a účelné (pozri kapitolu 5 a 6). Výsledky skúšania nemôžu zaručiť, že nejestvuje žiadne potenciálne biologické nebezpečenstvo, preto po biologických hodnoteniach musí nasledovať dôkladné pozorovanie, či sa nevyskytnú neočakávané nepriaznivé reakcie alebo nehody u ľudí počas klinického používania pomôcky.

Rozsah možných biologických nebezpečenstiev je široký a môže zahŕňať krátkodobé účinky, ako je akútna toxicita, dráždivosť kože, očí a sliznice, hemolýza a trombogenita, ako aj dlhodobé alebo špecifické toxické účinky, ako sú subchronické alebo chronické toxické účinky, precitlivosť, alerggia, genotoxicita, karcinogenita (tumorigenita) a účinky na reprodukciu vrátane teratogenity].

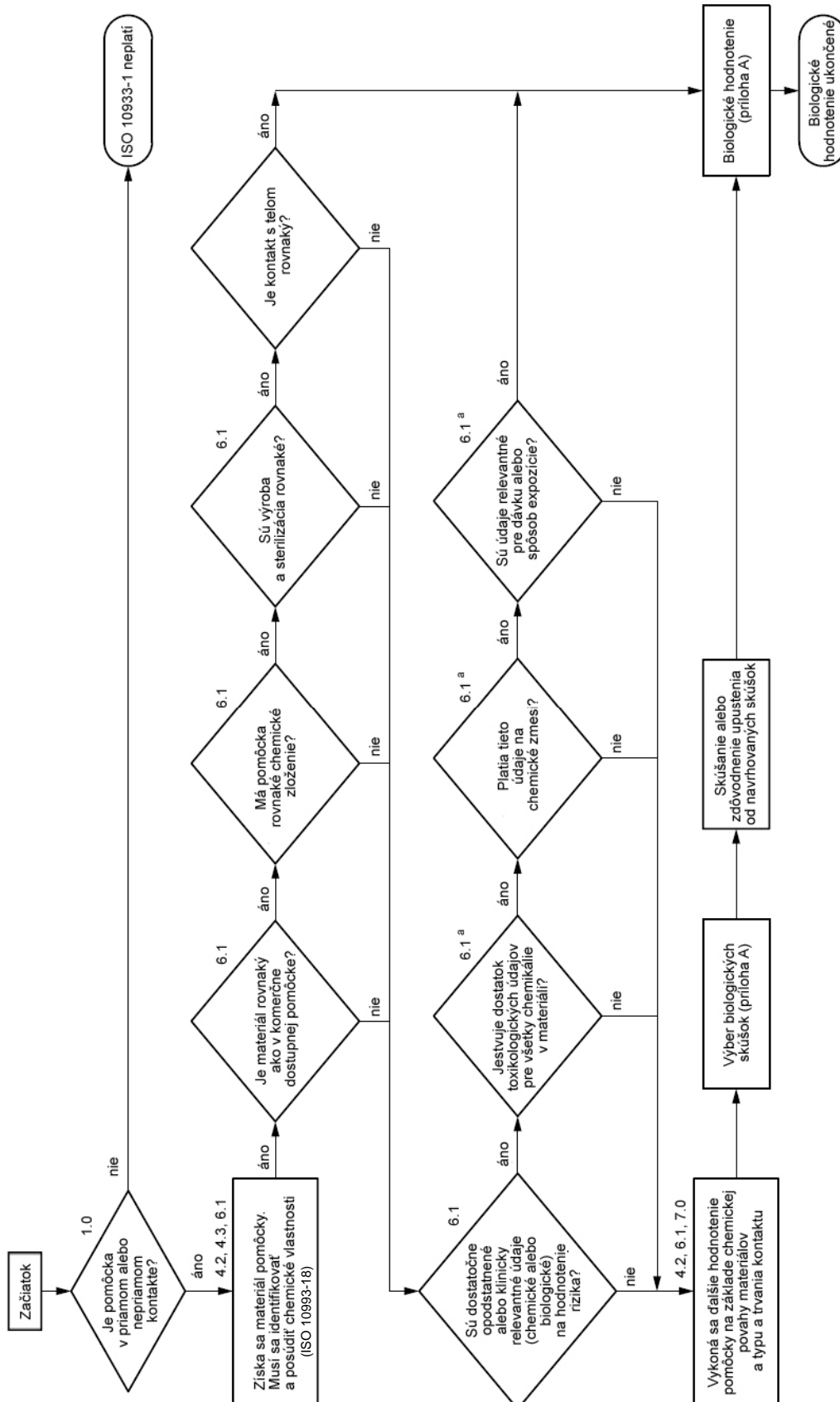
**4.6** Výber skúšok *in vitro* alebo *in vivo* musí vychádzať z konečných používateľských aplikácií. Všetky skúšky sa musia vykonávať podľa najnovšej validovanej správnej laboratórnej/kvalitatívnej praxe napríklad podľa GLP (Good Laboratory Practice), alebo podľa normy ISO/IEC 17025, ak sú použiteľné a vyhodnotenie údajov musia vykonávať kompetentní a erudovaní odborníci.

Skúšobné metódy *in vitro*, náležite validované, dostatočne a prakticky dostupné, spoľahlivé a reprodukovateľné musia mať prednosť pred skúškami *in vivo*. Keď je to možné, predtým, ako sa pristúpi ku skúškam *in vivo*, musí sa urobiť skrining *in vitro*. Musia sa uchovať kompletne skúšobné údaje v rozsahu umožňujúcom nezávislú analýzu.

**4.7** Materiály alebo konečný výrobok sa musia podrobiť novému hodnoteniu, ak nastane:

- a) akákoľvek zmena zdroja materiálov používaných na zhotovenie výrobku alebo ich špecifikácie;
- b) akákoľvek zmena zloženia výrobku, výrobného postupu, konečného obalu alebo sterilizácie výrobku;
- c) akákoľvek zmena v návodoch výrobcu alebo očakávaná zmena pri skladovaní, napr. zmeny doby skladovateľnosti alebo dopravy;
- d) akákoľvek zmena v určenom používaní výrobku;
- e) akýkoľvek náznak, že výrobok môže mať pri používaní nepriaznivé účinky na ľudí.

**4.8** Na celkové posúdenie musí biologické hodnotenie brať do úvahy aj povahu a pohyblivosť chemických zložiek v materiáloch používaných na výrobu pomôcky a ďalšie informácie, ďalšie neklinické skúšky, klinické výskumy a skúsenosti získané po uvedení na trh.



<sup>a</sup> Tento postup platí len na zdravotnicke pomôcky, ktoré sú v priamom alebo nepriamom kontakte s ľudským telom.

**Obrázok 1 – Prehľad systematického prístupu k biologickému hodnoteniu zdravotníckych pomôcok ako súčasť procesu manažérstva rizika**



STN EN ISO 10993-1

## 5 Kategorizácia zdravotníckych pomôcok

### 5.1 Všeobecne

Zdravotnícke pomôcky sa musia kategorizovať podľa povahy a trvania kontaktu s telom tak, ako sa to opisuje v 5.2 a 5.3. Kategorizácia zdravotníckych pomôcok umožňuje identifikáciu vhodných súborov údajov (pozri prílohu A).

Ak sa niektorá pomôcka nedá zaradiť do žiadnej z opísaných kategórií, hodnotenie sa vykonáva podľa všeobecných zásad uvedených v tejto časti normy ISO 10993. Niektoré pomôcky môžu patriť do viac ako jednej kategórie. V takom prípade sa má vykonať hodnotenie prislúchajúce každej kategórii.

### 5.2 Kategorizácia podľa povahy kontaktu s telom

#### 5.2.1 Pomôcky v kontakte s povrchom

Patria sem zdravotnícke pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu s nasledujúcimi povrchmi:

a) **koža**

- pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu len s nenarušenými povrchmi pokožky;

PRÍKLADY

Elektródy, vonkajšie protézy, fixačné pásky, sťahujúce obvazy a rôzne detektory.

b) **sliznice**

- pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu s nenarušenými sliznicami;

PRÍKLADY

Kontaktné šošovky, urinárne katétre, intravaginálne a intratestinálne pomôcky (žalúdočné sondy, sigmoidoskopy, kolonoskopy, gastroskopy), endotracheálne rúrky, bronchoskopy, niektoré dentálne protézy a ortodontické pomôcky.

c) **narušené alebo oslabené povrchy**

- pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu s narušenými alebo iným spôsobom oslabenými povrchmi;

PRÍKLADY

Obvazy alebo liečivé pomôcky a okluzívne náplasti na vredy, popáleniny a granulované tkanivo.

#### 5.2.2 Externe komunikujúce pomôcky

Externe komunikujúce pomôcky sa musia kategorizovať podľa ich kontaktu s týmito miestami aplikácie:

a) **krvné cesty, nepriamo**

- pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu s krvnými cestami v jednom bode a slúžia na vytvorenie vstupu do cievneho systému.

PRÍKLADY

Súpravy na infúzne roztoky, extenzné súpravy, prenosové súpravy a transfúzne súpravy.

b) **tkanivo/kosť/zubovina**

- pomôcky, ktoré prichádzajú do kontaktu s tkanivom, kosťou alebo systémami zubovina/zubná dreň.

PRÍKLADY

Laparoskopy, artroskopy, drenážne systémy, dentálne tmely, dentálne výplňové materiály a kožné svorky.

c) **cirkulujúca krv**

- pomôcky prichádzajúce do kontaktu s cirkulujúcou krvou.

PRÍKLADY

Intravaskulárne katétre, dočasné elektródy kardiostimulátora, oxygenátory, rúrkový systém mimotelového oxygenátora a príslušenstvo, dialyzátory, dializačné rúrky a príslušenstvo, hemoabsorbenty a imunoadsorbenty.

### 5.2.3 Implantačné pomôcky

Implantačné pomôcky sa musia kategorizovať podľa ich kontaktu s týmito miestami aplikácie:

#### a) tkanivo/kosť

- pomôcky prichádzajúce do kontaktu predovšetkým s kosťou;

#### PRÍKLADY

Ortopedické klíny, platničky, náhradné kĺby, kostné protézy, kostné tmely a vnútrokostné pomôcky.

- pomôcky prichádzajúce do kontaktu predovšetkým s tkanivom a tkanivovou kvapalinou.

#### PRÍKLADY

Kardiostimulátory, pomôcky na dávkovanie liekov, neuromuskulárne senzory a stimulátory, náhrady šliach, prsníkové implantáty, umelé hrtany, subperiostálne implantáty, podväzovacie svorky a vnútro maternicové pomôcky.

#### b) krv

- pomôcky prichádzajúce do kontaktu predovšetkým s krvou.

#### PRÍKLADY

Elektródy kardiostimulátorov, umelé intravenózne fistule, srdcové chlopne, cievne protézy, katétre na vnútorné podávanie liekov a ventrikulárne podporné pomôcky.

### 5.3 Kategorizácia podľa trvania kontaktu

Podľa predpokladanej dĺžky trvania kontaktu sa zdravotnícke pomôcky musia kategorizovať takto.

- a) krátkodobá expozícia (A)** – pomôcky, ktorých kumulované jednorazové, viacnásobné alebo opakované použitie alebo kontakt sú kratšie ako 24 h;
- b) predĺžená expozícia (B)** – pomôcky, ktorých kumulované jednorazové, viacnásobné alebo opakované dlhotrvajúce používanie alebo kontakt sú pravdepodobne dlhšie ako 24 h, ale kratšie ako 30 dní;
- c) trvalý kontakt (C)** – pomôcky, ktorých kumulované jednorazové, viacnásobné alebo opakované dlhotrvajúce použitie alebo kontakt sú dlhšie ako 30 dní;

Ak sa materiál alebo pomôcka môžu zaradiť do viac ako jednej kategórie podľa trvania kontaktu, musí sa použiť prísnejšie skúšanie alebo hľadisko hodnotenia. Pri opakovaných expozíciách pomôcke treba pri jej zatriedení do kategórie brať do úvahy potenciálny kumulatívny účinok s prihliadnutím na celkový čas expozície. Ak sa má pomôcka počas svojej životnosti meniť, ako napríklad pomôcky, ktoré polymerizujú alebo sa biologicky odbúravajú *in situ*, rôzne stavy pomôcky sa musia hodnotiť osobitne. Napríklad pri biologicky odbúrateľnom lepidle, ktoré má polymerizovať *in situ*, by sa mali zahrnúť do hodnotenia rôzne stavy pomôcky: začiatkové zložky, reakčné medziprodukty, úplne polymerizovaný materiál a degradačné produkty.

## 6 Proces biologického hodnotenia

### 6.1 Charakterizácia materiálu

Charakterizácia materiálu je rozhodujúci prvý krok v procese biologického hodnotenia. Rozsah požadovanej chemickej charakterizácie závisí od toho, aké jestvujú predklinické a klinické bezpečnostné a toxikologické údaje a od povahy a trvania kontaktu zdravotníckej pomôcky s telom; minimálne sa však musia charakterizovať chemické zložky pomôcky a možné zvyškové výrobné pomôcky a prísady používané pri jej výrobe. Charakterizáciu materiálu opisujú normy ISO 10993-18 a ISO/TS 10993-19.

Obrázok 1 znázorňuje rôzne kroky procesu chemickej charakterizácie, ktoré vedú k rozhodovacím bodom biologického hodnotenia.

Ak sú o všetkých materiáloch, chemikáliách a procesoch k dispozícii poznatky o bezpečnom používaní v minulosti pri určenej aplikácii, potom ďalšia charakterizácia a biologické hodnotenie by nemuseli byť potrebné.

## STN EN ISO 10993-1

Je potrebné určiť identitu alebo zmerať množstvo prítomných nových materiálov a chemikálií.

Pri extrahovateľných a vyluhovateľných látkach z pomôcky, pre ktoré sú k dispozícii toxikologické údaje relevantné pre zamýšľanú dávku, spôsob a frekvenciu expozície, na základe ktorých sa podľa množstva látky prítomného v pomôcke dá určiť, či hranice bezpečnosti sú dostačujúce, ďalšie skúšanie je potrebné len v obmedzenom rozsahu, alebo vôbec nie je potrebné. Pri vyluhovateľných zmesiach chemikálií sa majú brať do úvahy známe alebo potenciálne synergické účinky.

Výsledky hodnotenia rizika môžu viesť k záveru, že je potrebná ďalšia charakterizácia materiálu, napríklad ak hranica bezpečnosti sa považuje za nedostatočnú, pretože celé množstvo určitej chemikálie sa vylúhovalo. V takýchto prípadoch sa môže na stanovenie stupňa klinickej expozície chemickej zložke použiť vhodné extrakčné skúšanie simulujúce klinickú expozíciu. Akceptovateľnosť hladiny vyluhovateľných látok sa musí určiť podľa ISO 10993-17.

Ak je pravdepodobné, že počas výroby, sterilizácie, prepravy, skladovania a používania pomôcky nastane degradácia, prítomnosť a charakter degradačných produktov sa musí určovať podľa noriem ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 a ISO 10993-15.

## 6.2 Skúšky na biologické hodnotenie

### 6.2.1 Všeobecne

Posúdia sa všetky náležité a reálne prístupné informácie a porovnajú sa so súborom (súbormi) údajov potrebných na posúdenie biologickej bezpečnosti pomôcky (pozri prílohu A a kapitolu 4). Zistí sa, ktoré dodatočné údaje a skúšania sú potrebné na kompletizovanie súborov údajov požadovaných na hodnotenie rizika.

Norma ISO 10993-2 platí na všetky uvažované skúšania *in vivo*. Doplnkové skúšanie *in vivo* sa nemusí vykonávať, ak:

- 1) sú dostupné výsledky z príslušných štúdií z minulosti, alebo
- 2) existujúce predklinické a klinické údaje vrátane histórie bezpečného používania spĺňajú požiadavky biologického hodnotenia a preto ďalšie skúšanie na zvieratách by bolo neetické. Pri hodnotení závažnosti údajov z používania materiálu v minulosti pre biologické hodnotenie by sa mala brať do úvahy hladina významnosti historických údajov. Príloha C normy ISO 10993-18 uvádza niektoré informatívne zásady na rozhodovanie o toxikologickej zhode.

Ak sa biologické skúšanie ako súčasť celkového procesu manažérstva rizika považuje za nevyhnutné, musia pri skúšaní zdravotníckych pomôcok okrem všeobecných zásad uvedených v kapitole 4 platiť ešte tieto.

- a) Skúšať sa musí sterilný konečný výrobok alebo reprezentatívna vzorka odobratá z konečného výrobku alebo z materiálov spracovaných takým istým postupom ako konečný výrobok (vrátane sterilizácie).
- b) Pri výbere skúšobného postupu treba zohľadniť:
  1. povahu, stupeň, trvanie, frekvenciu a podmienky expozície alebo kontaktu ľudí s pomôckou pri bežnom určenom používaní;
  2. chemické a fyzikálne vlastnosti konečného výrobku;
  3. toxikologickú aktivitu chemikálií v konečnom výrobku;
  4. že určité skúšky (napr. skúšky na posúdenie systémových účinkov) by sa nemuseli použiť, ak sa vylúčila prítomnosť vyluhovateľných chemikálií alebo ak toxický profil chemikálií je známy a prijateľný a umožňuje bezpečné používanie pri hodnotení podľa normy ISO 10993-17 a pri hodnotení rizika podľa normy ISO 14971;
  5. vzťah medzi veľkosťou plochy povrchu pomôcky a veľkosťou tela príjemcu;
  6. existujúce informácie získané z literatúry, z doterajších skúseností a z neklinických skúšok;
  7. citlivosť a špecifickosť uvažovanej skúšky vzhľadom na príslušný súbor údajov biologického hodnotenia;
  8. že ochrana ľudí je hlavným cieľom tejto časti ISO 10993. Ďalším cieľom je zabezpečiť správne zaobchádzanie so zvieratami a minimalizovať počet skúšobných zvierat a ich expozíciu.



- c) Ak sa pripravujú extrakty z pomôcok, použité rozpúšťadlá a podmienky extrakcie by mali byť primerané povahe a používaniu konečného výrobku, ako aj danostiam skúšobnej metódy (ako je účel skúšky, odôvodnenie, citlivosť, špecifickosť, atď.) (pozri ISO 10993-12).
- d) Ak je to možné, majú sa používať pozitívne a negatívne kontroly.

Skúšobné metódy používané na biologické hodnotenie musia byť citlivé, selektívne a presné. Všetky skúšky sa musia vykonávať v súlade s najnovšou validovanou správnou laboratórnou/kvalitatívnou praxou, napr. GLP alebo ISO/IEC 17025, ak je použiteľná.

Výsledky skúšok musia byť reprodukovateľné (v rámci laboratória) a opakovateľné (medzi laboratóriami) a jednoznačné.

## 6.2.2 Opis skúšok

### 6.2.2.1 Všeobecne

Musia sa zvažovať a vykonať skúšky na hodnotenie opísané v 6.2.2.2 až 6.2.2.15, aby sa skompletizovali údaje potrebné na biologické hodnotenie konkrétnej zdravotníckej pomôcky. Ak sú k dispozícii dostatočné údaje, ďalšie skúšanie sa nepožaduje (pozri prílohu A).

Vzhľadom na rozmanitosť zdravotníckych pomôcok sa zistilo, že nie všetky skúšky určené pre danú kategóriu sú pre pomôcku nevyhnutné alebo vhodné (pozri normu ISO 14971). Pri skúšaní je potrebné, aby sa každá pomôcka posudzovala individuálne.

Môžu byť potrebné aj ďalšie skúšky, ktoré v tabuľke nie sú uvedené (napr. biologická rozložiteľnosť a toxikokinetika).

### 6.2.2.2 Cytotoxicita

Skúšky citotoxicity bunkovými kultivačnými postupmi sa musia používať na zistenie lýzy buniek (bunkovej smrti), inhibície rastu buniek, tvorby kolónií a ďalších účinkov zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich na bunky (pozri normu ISO 10993-5).

### 6.2.2.3 Oneskorená precitlivosť

Skúšky precitlivosti sa musia používať na zistenie potenciálu zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich vyvolať kontaktnú precitlivosť s použitím vhodného zvieracieho modelu (pozri normu ISO 10993-10).

Tieto skúšky sú dôležité, pretože expozícia dokonca aj nepatrným množstvám potenciálnych vylúhovateľných látok alebo kontakt s nimi môže vyvolať alergické reakcie alebo precitlivosť.

### 6.2.2.4 Dráždivosť (vrátane vnútrokožnej reaktivity)

Skúšky dráždivosti na vhodnom modeli sa musia používať na zistenie dráždivého potenciálu zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich na vhodných aplikačných miestach, ako je pokožka, oči a sliznica. Vykonané skúšky musia byť primerané spôsobu expozície (koža, oči, sliznica) a trvaniu expozície alebo kontaktu (pozri normu ISO 10993-10).

Skúška vnútrokožnej reaktivity sa musí používať na hodnotenie miestnej reakcie tkaniva na extrakty zo zdravotníckej pomôcky. Táto skúška je vhodná, ak určovanie dráždivosti kožnými a sliznicovými skúškami nie je použiteľné (napr. ak sú zdravotnícke pomôcky implantované alebo sú v kontakte s krvou).

Táto skúška môže byť užitočná aj vtedy, keď extrakty sú hydrofóbne (pozri normu ISO 10993-10).

### 6.2.2.5 Systémová toxicita (akútna toxicita)

Skúšky akútnej systémovej toxicity na zvieracom modeli sa musia používať, ak kontakt umožňuje potenciálnu absorpciu toxických vylúhovateľných látok a degradačných produktov na zistenie potenciálne škodlivých účinkov zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich pri jednorazových alebo opakovaných expozíciách, ktoré netrvajú dlhšie ako 24 h (pozri normu ISO 10993-11).

Zaradujú sa sem aj skúšky pyrogenity na zistenie pyrogénnych reakcií extraktov zo zdravotníckych pomôcok alebo materiálov, ktoré vyvolal materiál. Nijaká jednotlivá skúška nemôže rozlíšiť pyrogénne reakcie vyvolané materiálom od pyrogénnej reakcie spôsobenej kontamináciou endotoxínom.

STN EN ISO 10993-1

Ak je to možné, skúšky na systémovú toxicitu sa môžu zahrnúť do protokolov o skúškach na subakútnu a subchronickú toxicitu a do protokolov o implantačných skúškach.

#### 6.2.2.6 Subakútna a subchronická toxicita

Skúšky subakútnej a subchronickej toxicity sa musia vykonávať na zisťovanie účinkov jednorazových alebo opakovaných expozícií zdravotníckym pomôckam, materiálom alebo extraktom z nich trvajúcich viac ako 24 h, ale nie viac ako 10 % z celkovej životnosti pokusného zvierat'a (napr. do 13 týždňov pri potkanoch).

Tieto skúšky sa môžu niekedy vynechať, ak dostupné údaje o chronickej toxicite príslušných materiálov sú postačujúce, aby sa mohla vyhodnotiť subakútna a subchronická toxicita. Odôvodnenie, prečo sa skúšky nevykonali, sa má uviesť do výsledného protokolu o celkovom biologickom hodnotení. Tieto skúšky musia byť primerané spôsobu a trvaniu kontaktu.

Skúšky subakútnej a subchronickej toxicity uvádza normu ISO 10993-11.

Ak je to možné, na vyhodnotenie subakútnych a subchronických systémových a lokálnych účinkov sa protokoly o skúške na subakútnu a subchronickú systémovú toxicitu môžu rozšíriť zaradením protokolov o implatačnej skúške.

#### 6.2.2.7 Genotoxicita

Séria skúšok *in vitro* na genotoxicitu využívajúcich kultiváciu buniek cicavcov alebo necicavcov, alebo iné postupy sa musia používať na zistenie génových mutácií, zmien v štruktúre a počte chromozómov a ďalších DNA alebo génových toxicít spôsobených zdravotníckymi pomôckami, materiálmi alebo extraktami z nich.

Ak niektoré zo skúšok *in vitro* sú pozitívne, musia sa vykonať buď skúšky *in vivo* na mutagenitu alebo sa musí predpokladať, že materiál je mutagénny (pozri normu ISO 10993-3).

#### 6.2.2.8 Implantácia

Implantačné skúšky sa musia používať na makroskopické aj mikroskopické hodnotenie lokálnych patologických účinkov vzorky materiálu alebo konečného výrobku na živé tkanivo, ktorá sa chirurgicky implantuje alebo vloží na miesto implantácie alebo do tkaniva zodpovedajúceho zamýšľanej aplikácii (napr. špeciálne dentálne skúšky). Tieto skúšky musia byť primerané spôsobu a trvaniu kontaktu.

Ak je to možné, protokoly o implantačných skúškach sa môžu rozšíriť, aby sa zhodnotili lokálne aj systémové účinky na splnenie skúšobných požiadaviek na akútnu, subakútnu, subchronickú a chronickú toxicitu (pozri normu ISO 10993-6).

#### 6.2.2.9 Hemokompatibilita

Skúšky hemokompatibility zdravotníckych pomôcok alebo materiálov, ktoré prichádzajú do kontaktu s krvou s použitím vhodného modelu alebo systému sa musia použiť na hodnotenie účinkov pomôcok na krv alebo zložky krvi.

Jedna skúška hemokompatibility, hemolýza, určuje stupeň lýzy červených krviniek a uvoľňovanie hemoglobínu spôsobené zdravotníckymi pomôckami, materiálmi alebo extraktmi z nich *in vitro*.

Ďalšie špecifické skúšky hemokompatibility sa môžu navrhnúť aj na simuláciu geometrie, podmienok kontaktu a dynamiky prietoku pomôcky alebo materiálu počas klinických aplikácií a zistiť interakcie krv/materiál/pomôcka (pozri normu ISO 10993-4).

#### 6.2.2.10 Chronická toxicita

Skúšky chronickej toxicity sa musia používať na zistenie účinkov jednorazových alebo opakovaných expozícií zdravotníckym pomôckam, materiálom alebo extraktom z nich počas hlavného obdobia života pokusných zvierat (napr. zvyčajne 6 mesiacov pri potkanoch). Tieto skúšky musia byť primerané spôsobu a trvaniu expozície alebo kontaktu (pozri normu ISO 10993-11).

Ak je to možné, na hodnotenie chronických systémových aj lokálnych účinkov sa môžu protokoly o skúške chronickej toxicity rozšíriť zahrnutím protokolu o implantačnej skúške.

### 6.2.2.11 Karcinogenita

Ak nejestvujú nijaké informácie z iných zdrojov, musí sa uvažovať o skúšaní potenciálnej karcinogenity materiálu/pomôcky, aj keď skúška na karcinogenitu sa zriedkavo považuje za vhodnú pre zdravotnícke pomôcky (pozri normu ISO 10993-3). Skúšky na karcinogenitu sa musia používať na zisťovanie tumorigénneho potenciálu zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich pri jednorazových alebo opakovaných expozíciách alebo kontaktoch počas hlavného obdobia života pokusných zvierat. Skúšky na karcinogenitu musia byť primerané spôsobu a trvaniu expozície alebo kontaktu; vhodné môžu byť štúdie počas celého obdobia života alebo transgénové modely. Tieto skúšky sa môžu navrhnuť tak, aby sa chronická toxicita aj tumorogenita zisťovali jednou experimentálnou štúdiou.

### 6.2.2.12 Reprodukčná a vývojová toxicita

Skúšky reprodukčnej a vývojovej toxicity sa musia používať na hodnotenie potenciálnych účinkov zdravotníckych pomôcok, materiálov a (alebo) extraktov z nich na reprodukčnú funkciu, na vývoj embrya (teratogenita), na prenatalný a skorý postnatalný vývoj. Skúšky na reprodukčnú a vývojovú toxicitu alebo biologické skúšky sa majú zaradiť, len ak má pomôcka potenciálny vplyv na reprodukčný potenciál subjektu. Okrem toho sa o takýchto skúškach má uvažovať pri pomôckach/materiáloch, používaných počas tehotenstva. Keď sa uvažuje o vykonaní skúšok, základným kritériom je miesto aplikácie pomôcky. Skúšky na reprodukčnú a vývojovú toxicitu opisuje norma ISO 10993-3.

### 6.2.2.13 Biodegradácia

O skúškach na biodegradáciu sa musí uvažovať, ak:

- a) pomôcka má byť biologicky rozložiteľná;  
alebo
- b) pomôcka má byť implantovaná na čas dlhší ako 30 dní;  
alebo
- c) informované úvahy o systéme materiálu (materiálov) naznačujú, že počas kontaktu s telom by sa mohli uvoľňovať toxické látky.

Musia sa opísať a zdokumentovať parametre, ktoré ovplyvňujú rýchlosť degradácie.

Je potrebné opísať mechanizmy biodegradácie. Tieto mechanizmy by sa mali simulovať *in vitro*, aby sa zistila rýchlosť biodegradácie a uvoľňovania potenciálne toxických chemikálií na odhad expozície. Na hodnotenie biodegradácie materiálu sa môžu vyžadovať aj skúšky *in vivo*.

Skúšky biodegradácie nemusia byť potrebné, ak predpokladané degradačné produkty sú v predvíateľnom množstve a vytvárajú sa rovnakou rýchlosťou ako pri klinickom bezpečnom používaní v minulosti; alebo ak fyzikálny stav prítomných častíc, t. j. veľkosť a tvar častíc, je podobný ako pri klinickom bezpečnom používaní v minulosti; alebo ak už jestvujú dostatočné údaje o biodegradácii látok a o degradačných produktoch pri zamýšľanom použití.

Všeobecnú osnovu na skúšky biodegradácie uvádza norma ISO 10993-9.

Špecifické skúšky biodegradácie *in vitro* pre polyméry, keramické materiály a kovy sa opisujú v normách ISO 10993-13, ISO 10993-14 a ISO 10993-15 v uvedenom poradí.

### 6.2.2.14 Toxikokinetické štúdie

Cieľom zaradenia toxikokinetických štúdií je hodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a exkrécie (ADME) chemikálie, o ktorej je známe, že je toxická, ale ktorej toxicita nie je známa. Tieto štúdie majú slúžiť aj na stanovenie podávanej dávky cieľným orgánom, aby sa posúdilo nebezpečenstvo pre zdravie s použitím farmakinetického modelovania na fyziologickom základe (PBPK – physiologically based pharmacokinetic). Výsledky skúšok sa môžu extrapolovať na rod, vek, druh a na dávky/epozíciu, ale vyžaduje sa, aby sa vykonal rozhodujúci znalecký posudok a vysvetlil.

O potrebe toxikokinetických štúdií *in vivo* na určenie procesov absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania vylúhovateľných látok a degradačných produktov zo zdravotníckych pomôcok, materiálov alebo extraktov z nich (pozri 6.2.2.13 a normu ISO 10993-16) sa musí rozhodovať na základe výsledkov štúdií biodegradácie *in vitro*.

Keď sa rozhoduje, či sa majú alebo nemajú vykonať toxikokinetické štúdie ako súčasť biologického hodnotenia zdravotníckej pomôcky, hotového výrobku a jeho chemických zložiek vrátane potenciálnych

## STN EN ISO 10993-1

a plánovaných degradačných produktov a vylúhovateľných látok v súvislosti s určeným používaním pomôcky, musí sa brať do úvahy všetko (pozri 6.2.2.13).

Ak je to vhodné, pred toxikokinetickou štúdiou sa musia procesy degradácie preskúmať teoreticky pomocou pokusov *in vitro* (napr. tkanivo, homogenáty alebo bunky), nielen z dôvodu dobrého zaobchádzania so zvieratami, ako sa uvádza v norme ISO 10993-2, ale aj na zistenie skôr pravdepodobných, ako možných degradačných produktov.

O toxikokinetickej štúdii sa musí uvažovať, ak:

- a) pomôcka má byť bioresorbovateľná;  
alebo
- b) pomôcka je implantát v trvalom kontakte a je známe alebo pravdepodobné, že dochádza k biodegradácii alebo významnej korózii, alebo k migrácii vylúhovateľných látok z pomôcky;  
alebo
- c) je známe alebo pravdepodobné, že sa počas klinického používania uvoľňujú zo zdravotníckej pomôcky do tela významné množstvá potenciálne toxických alebo reaktívnych degradačných produktov alebo vylúhovateľných látok.

Toxikokinetické štúdie sa nevyžadujú, ak sa na základe jestvujúcich odkazov na skúsenosti z minulosti rozhodlo, že dosiahnutá alebo očakávaná rýchlosť uvoľňovania degradačných produktov a vylúhovateľných látok z konkrétnej pomôcky alebo konkrétneho materiálu je na bezpečnej úrovni klinickej expozície alebo ak jestvuje dostatok toxikologických alebo toxikokinetických údajov o degradačných produktoch a vylúhovateľných látkach.

Uvoľňovanie vylúhovateľných látok a degradačných produktov z kovov, zliatin a keramických materiálov je zvyčajne príliš nízke, aby boli toxikokinetické štúdie odôvodnené, s výnimkou prípadov, že materiál sa má biologicky rozkladať.

Toxikokinetické štúdie vhodné pre degradačné produkty a vylúhovateľné látky uvádza norma ISO 10993-16.

### 6.2.2.15 Imunotoxikológia

ISO/TS 10993-20 poskytuje prehľad imunotoxikológie s konkrétnymi odkazmi na potenciálnu imunotoxicitu zdravotníckych pomôcok. O imunotoxilogickom skúšaní sa musí uvažovať na základe chemickej povahy materiálov z výroby a údajov zo zdrojov, ktoré naznačujú imunotoxikologické účinky; alebo ak imunogénny potenciál niektorých chemikálií nie je známy.

## 7 Interpretácia údajov z biologického hodnotenia a celkové posúdenie biologickej bezpečnosti

Náležite erudovaný a skúsení odborníci musia určiť a zdokumentovať:

- a) stratégiu a program biologického hodnotenia zdravotníckej pomôcky;
- b) kritéria na zisťovanie prijateľnosti materiálu na určený účel v súlade s plánom manažérstva rizika;
- c) primeranosť charakterizácie materiálu;
- d) zdôvodnenie výberu skúšok alebo upustenia od nich;
- e) interpretáciu jestvujúcich údajov a výsledkov skúšania;
- f) potrebu akýchkoľvek ďalších údajov na skompletizovanie biologického hodnotenia;
- g) závery o celkovej biologickej bezpečnosti zdravotníckej pomôcky.

Príloha A uvádza základné skúšky na hodnotenie, ktoré by sa mali zvažovať pre každú pomôcku a pre každú kategóriu podľa trvania expozície.

Vzhľadom na rozmanitosť zdravotníckych pomôcok sa zistilo, že pre jednotlivú pomôcku nie sú nevyhnutné a účelné všetky skúšky špecifikované pre danú kategóriu. Pri skúšaní je nevyhnutné, aby sa každá pomôcka posudzovala individuálne.

## Príloha A (informatívna)

## Skúšky na biologické hodnotenie

Tabuľka A.1 predstavuje osnovu na zostavenie programu hodnotenia a nie je zoznamom kontroly (pozri kapitolu 6). Pre jednotlivé zdravotnícke pomôcky môžu byť potrebné rôzne súbory skúšok, ktoré zahŕňajú viac alebo menej skúšok oproti skúškam uvedeným v tabuľke A.1. Okrem skúšok uvedených v osnove v tabuľke A.1 by sa mali zvažovať aj ďalšie skúšky založené na hodnotení rizika, ktoré zohľadňujú špeci-fickú povahu a trvanie expozície: chronická toxicita, karcinogenita, biodegradácia, toxikologická kinetika a imunotoxicita reprodukčná a vývojová toxicita alebo iné toxicity špecifické pre orgány.

Tabuľka A.1 – Skúšky prichádzajúce do úvahy na hodnotenie

| Kategorizácia zdravotníckej pomôcky podľa: |                                | Biologický účinok  |                |                |   |                             |  |              |             |                   |   |
|--|--------------------------------|--|----------------|----------------|---|-----------------------------|--|--------------|-------------|-------------------|---|
| kategória                                  | kontakt                        | trvanie kontaktu<br>(pozri 5.3)<br><b>A – krátkodobá<br/>expozícia</b><br>(≤ 24 h)<br><b>B – predĺžená<br/>expozícia</b><br>(> 24 h do 30 dní)<br><b>C – trvalý kontakt</b><br>(>30 dní) | cytotoxicita   | precitlivenosť | dráždivosť alebo vnútrokožná reaktivita | systémová toxicita (akútna) | subchronická toxicita (subakútna toxicita) | genotoxicita | implantácia | hemokompatibilita |   |
|  |                                |  |                |                |   |                             |  |              |             |                   |   |
| povrchová pomôcka                          | koža                           | A  | x <sup>a</sup> | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  | sliznica                       | A  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       |                             | x  | x            |             |                   |   |
|  | narušený alebo oslabený povrch | A  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       |                             | x  | x            |             |                   |   |
| externe komunikujúca pomôcka               | krvná cesta (nepriamo)         | A  | x              | x              | x                                       | x                           |  |              |             | x                 |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       | x                           |  |              |             | x                 |   |
|  |                                | C  | x              | x              |   | x                           | x  | x            |             | x                 |   |
|  | tkanivo/kosť/zubovina          | A  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           |                   |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           |                   |   |
|  | cirkulujúca krv                | A  | x              | x              | x                                       | x                           |  |              |             |                   | x |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           | x                 | x |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           | x                 | x |
| implantačná pomôcka                        | tkanivo/kosť                   | A  | x              | x              | x                                       |                             |  |              |             |                   |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           |                   |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           |                   |   |
|  | krv                            | A  | x              | x              | x                                       | x                           | x  |              | x           | x                 |   |
|  |                                | B  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           | x                 |   |
|  |                                | C  | x              | x              | x                                       | x                           | x  | x            | x           | x                 |   |

<sup>a</sup> Krížiky indikujú údaje, ktoré môžu byť potrebné na hodnotenie biologickej bezpečnosti, založenej na analýze rizika. Ak jestvujúce údaje sú dostatočné, ďalšie skúšanie nie je potrebné.



STN EN ISO 10993-1

## Príloha B (informatívna)

### Návod na proces manažérstva rizika

#### B.1 Všeobecne

Táto príloha opisuje kontinuálny proces, ktorým môže výrobca identifikovať biologické nebezpečenstvá spojené so zdravotníckymi pomôckami, odhadnúť a vyhodnotiť riziká, riadiť tieto riziká a monitorovať účinnosť riadenia.

#### B.2 Proces manažérstva rizika

##### B.2.1 Všeobecne

Tabuľka A.1 sa má používať pri posudzovaní biologického rizika na identifikovanie oblastí, ktorými sa má zaoberať literárna rešerš, posudzovanie klinických skúseností a skúšanie. Musia sa vyhodnotiť riziká, ktoré predstavujú zistené biologické nebezpečenstvá. Hodnotenie biologickej bezpečnosti zdravotníckej pomôcky sa má strategicky plánovať pre každý jednotlivý prípad osobitne, aby sa identifikovali nebezpečenstvá a lepšie odhadli riziká vyplývajúce zo známych nebezpečenstiev. Stratégia skúšania musí zahŕňať odôvodnenie výberu skúšok, alebo upustenia od nich. Odôvodnenie má byť jasné, stručné, logické a vedecky podložené plán na hodnotenie biologickej bezpečnosti, ktorý dokazuje, že sa zvažovali všetky biologické nebezpečenstvá a príslušné riziká sa vyhodnotili a riadili.

Biologické hodnotenie zdravotníckych pomôcok a ich materiálov, založené na procese manažérstva rizika opísanom v norme ISO 14871, sa skladá z týchto prvkov.

##### B.2.2 Analýza rizika

###### B.2.2.1 Určené používanie/charakteristiky pomôcky

- definuje sa každý materiál/pomôcka, ich používanie, ako aj ich predvídateľné nesprávne používanie;
- fyzikálne a chemické charakterizovanie každého materiálu/pomôcky.

###### B.2.2.2 Identifikácia biologického nebezpečenstva

- identifikovanie nebezpečenstiev v materiáloch, prísadách, pomocných prostriedkoch pri výrobe, a ďalších potenciálnych vylúhovateľných látkach;
- charakterizácia nebezpečenstiev, ktoré súvisia s chemikáliami:
  - toxikologické údaje o zložkách materiálov;
  - vzťah medzi dávkou a reakciou;
  - povaha toxicity;
- charakterizácia nebezpečenstiev, ktoré nesúvisia s chemikáliami.

###### B.2.2.3 Posúdenie expozície

- rýchlosť a schéma uvoľňovania vylúhovateľných látok;
- fyzikálna forma;
- odhad expozície pacienta (celkové alebo klinicky dosiahnuteľné množstvá).

###### B.2.2.4 Odhad rizika

- informácie o používaní materiálov, prísad, pomocných látok vo výrobe a ďalších potenciálnych vylúhovateľných látkach v minulosti;
- údaje z biologického hodnotenia;
- údaje z klinických skúšok a klinické skúsenosti;
- odhad rizika na základe identifikácie nebezpečenstva a posúdenia expozície.

###### B.2.2.5 Hodnotenie rizika

- hodnotenie odhadu rizika podľa kritérií prijateľnosti (vopred určených v pláne manažérstva rizika);
- určenie, či je riadenie rizika nevyhnutné.

**B.2.2.6 Riadenie rizika**

- a) zníženie rizika;
- b) alternatívna analýza vrátane použiteľnosti;
- c) zavedenie opatrení na riadenie rizika;
- d) hodnotenie zvyškového rizika a hlásenie;
- e) posúdenie prínosu;
- f) analýza rizika/prínosu;
- g) ďalšie nebezpečenstvá – vyvolané opatreniami na riadenie rizika;
- h) úplnosť riadenia rizika.

**B.2.3 Celkové hodnotenie zvyškového rizika/prínosu**

- a) hodnotenie celkového zvyškového rizika podľa kritérií prijateľnosti (vopred určených v pláne manažérstva rizika);
- b) prijatie celkového rizika;
- c) hodnotenie celkového prínosu;
- d) analýza celkového rizika/prínosu.

**B.2.4 Protokol o biologickom hodnotení**

- a) dokumentovanie výsledkov v protokole.

**B.2.5 Informácie získané po výrobe**

- a) dokumentovanie skúseností po výrobe;
- b) prehľad skúsenosti z manažérstva rizika.

**B.3 Skúšanie a protokoly o skúške**

Ak hodnotenie biologického rizika z existujúcich údajov podľa normy ISO 14971 dospeje k záveru, že identifikované riziká sú prijateľné, ďalšie skúšanie nie je potrebné. V opačnom prípade sa musia získať ďalšie informácie.

Ku skúšaniam by sa malo prikrčiť len vtedy, ak sa rozhodlo, že ďalšie skúšky prispievajú k dosiahnutiu záveru, t. j. odôvodnenie skúšania musí byť založené na analýze príslušných rizík z jestvujúcich údajov.

Protokoly o skúške musia obsahovať písomný dôkaz, posúdenie nálezov a kvalitatívne posúdenie ich prijateľnosti.

Musia sa rozdiskutovať faktory, ktoré viedli k záveru so stručným a presným odôvodnením každého rozhodnutia a vysvetlením akejkoľvek neistoty sprevádzajúcej každé rozhodnutie.

**B.4 Protokol o biologickom hodnotení**

Príslušní odborníci musia zistiť, či dostupné informácie sú dostatočné na splnenie cieľa hodnotenia biologickej bezpečnosti; ak áno, musia zdokumentovať, ako sa dospelo k záveru o bezpečnosti.

Správa o biologickom hodnotení musí:

- obsahovať prehľad výsledkov celkového hodnotenia;
- potvrdiť, že analýza rizika a riadenie rizika sú úplné;

Protokol o manažérstve rizika musí vypracovať poverená a kompetentná osoba.

**B.5 Záver**

Používanie skúšok uvedených v súbore noriem ISO 10993 ako súčasti príslušného procesu manažérstva rizika ponúka vedecké potvrdenie platnosti procesu hodnotenia biologickej reakcie, vytvára správne predpoklady na etické používanie zvierat a poskytuje širokej verejnosti lepšie záruky biologickej bezpečnosti zdravotníckych pomôcok.

STN EN ISO 10993-1

## Príloha C (informatívna)

### Navrhovaný postup literárnej rešerše

#### C.1 Úvod

Literárna rešerš a jej vyhodnotenie je základom na zdôvodnenie a plánovanie biologického hodnotenia materiálu alebo zdravotníckej pomôcky. Cieľom rešerše je zistiť vedecké bibliografické údaje pre hodnotenie. Zabezpečuje tiež základné informácie na hodnotenie rizík/výhod a na dosiahnutie etického vykonávania plánovaného hodnotenia podľa požiadaviek normy ISO 10993-2.

POZNÁMKA. – Literárna rešerš môže pomáhať pri posudzovaní, či príslušné údaje dostupné v literatúre sú dostatočné na preukázanie biologickej bezpečnosti hodnotenej pomôcky bez toho, aby bolo potrebné získať ďalšie údaje skúšaním, alebo či možno dospieť k záveru, že dostupné údaje sú nedostatočné.

Literárna rešerš je vedecká činnosť, ktorá sa má vykonávať dôkladne a objektívne a má umožňovať verifikáciu treťou stranou.

#### C.2 Metodológia

##### C.2.1 Všeobecne

Pred literárnou rešeršou je potrebné vypracovať plán identifikácie, triedenia, porovnávaní a preskúmania všetkých dostupných štúdií a údajov. Tento plán má byť zdokumentovaný a pokiaľ možno má byť založený na uznávanej praxi systematickej rešerše vedeckej literatúry.

##### C.2.2 Ciele

Ciele literárnej rešerše majú byť jasne definované. Majú sa špecifikovať typy štúdií vhodných pre tento cieľ s ohľadom na akékoľvek predošlé poznatky o materiáli alebo pomôcke.

##### C.2.3 Kritéria na výber dokumentov

Kritéria na výber alebo vylúčenie údajov sa majú definovať a príslušne zdôvodniť. Publikované údaje sa majú prevziať z uznávaných vedeckých publikácií. Majú sa brať do úvahy aj všetky dostupné nepublikované relevantné údaje, aby sa zabránilo skresleniu údajov. K všetkým údajom majú byť odkazy.

Literárna rešerš má uvádzať zdroje literatúry a údajov a rozsah prehľadávaných databáz alebo iných súborov informácií.

##### C.2.4 Hodnotenie dokumentov

Literárna rešerš má jasne hodnotiť kvalitu dokumentov a do akej miery sa literatúra vzťahuje na špecifické charakteristiky alebo prvky hodnoteného materiálu a pomôcky, s ohľadom na určené používanie pomôcky.

Do úvahy treba brať:

- podobnosť pomôcky vo vybratých dokumentoch s hodnotenou pomôckou vzhľadom na technológiu, kritickú výkonnosť, konštrukciu a princípy činnosti, aby sa mohla vyhodnotiť použiteľnosť literatúry;
- vhodnosť konkrétnych pokusných zvierat používaných vo vybraných štúdiách pre biologické hodnotenie uvažovanej pomôcky;
- podmienky používania materiálu alebo pomôcky vo vybratých dokumentoch a určené používanie hodnotenej pomôcky.

##### C.2.5 Kritické hodnotenie literatúry

Literárna rešerš ma rozhodnúť o významnosti a závažnosti štúdií rôznych konštrukcií a medzi publikovanými a nepublikovanými údajmi. Ak sa do hodnotenia zahrnú nepublikované údaje, literárna rešerš má zistiť ich významnosť.

Treba zahrnúť faktory:

- či autorove závery sú na základe dostupných údajov opodstatnené;
- či literatúra zohľadňuje moderné lekárske postupy a stav technológií;



- či odkazy sú prevzaté z uznávaných vedeckých publikácií a či boli alebo neboli uvedené v rovnocenných recenzovaných časopisoch;
- do akej miery publikovaná literatúra vychádza zo štúdie/štúdií založených na vedeckých princípoch.

Literárna rešerš má obsahovať kritické vyhodnotenie literatúry. Keď sa dokumenty získajú a vyhodnotia, majú sa doložiť kritéria, ktoré sa použili na výber alebo vylúčenie niektorých dokumentov z kritického hodnotenia. Rešerš sa skompletizuje tak, aby sa týkala hodnotenej pomôcky a jej určeného používania a má sa napísať protokol o rešerši, ktorý má obsahovať:

- a) krátky opis materiálu a pomôcky vrátane určeného používania;
- b) analýzu vybratej literatúry a vybratých údajov, a to vhodných aj nevhodných;
- c) kritické vyhodnotenie nebezpečenstiev, s nimi spojených rizík a príslušných bezpečnostných opatrení;
- d) opis postupov pri zvažovaní rozličných dokumentov; osobitná pozornosť sa má venovať opakovaným publikáciám tých istých autorov, aby sa zabránilo preceneniu opakovaných publikácií o tých istých skúškach;
- e) zoznam publikácií náležite krížovo odkazovaných v hodnotení;
- f) závery s odôvodnením, vrátane hodnotenia pravdepodobného prínosu pomôcky pre zdravie pri určenom používaní oproti pravdepodobným rizikám poranenia alebo ochorenia pri takomto používaní, pričom sa berie do úvahy súčasný stav techniky; závery majú objasniť, ako sa splnili ciele literárnej rešerše a identifikovať akékoľvek medzery v dôkazoch, potrebných na pokrytie všetkých aspektov bezpečnosti a výkonnosti (ak sa zvažuje nevyhnutnosť skúšania, závery majú tiež poskytnúť podrobnosti o príslušných cieľoch a schémach takéhoto skúšania, založené na výsledkoch literárnej rešerše);
- g) podpis (podpisy) pracovníka (pracovníkov) vykonávajúcich rešerš a dátum.

STN EN ISO 10993-1

**Príloha ZA** (informatívna)**Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a základnými požiadavkami smernice 93/42/EHS o zdravotníckych pomôckach**

Túto medzinárodnú normu CEN vypracoval na základe mandátu, ktorý mu udelili Európska komisia a Európske združenie voľného obchodu ako prostriedok na podporu základných požiadaviek smernice nového prístupu 93/42/EHS o zdravotníckych pomôckach.

Len čo sa táto medzinárodná norma odcituje v Úradnom vestníku Európskeho spoločenstva pod touto smernicou a zavedie sa v národnej norme aspoň v jednom členskom štáte, zhoda s kapitolami tejto medzinárodnej normy uvedenými v tabuľke ZA.1 znamená v rámci predmetu tejto medzinárodnej normy predpoklad zhody s príslušnými základnými požiadavkami týchto smerníc a pridružených predpisov EZVO.

**Tabuľka ZA.1 – Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a smernicou 93/42/EHS o zdravotníckych pomôckach**

| Kapitola (kapitoly)/článok (články) tejto medzinárodnej normy | Základné požiadavky smernice 93/42/EHS o zdravotníckych pomôckach | Vymedzujúce komentáre/poznámky |
|---|---|--------------------------------|
| 4,5,6,7   | Príloha I:<br>7.1, 7.2 a 7.5                                      |                                |

**UPOZORNENIE:** Na výrobky, ktoré sú predmetom tejto normy, môžu sa vzťahovať aj ďalšie požiadavky a ďalšie smernice ES.

**Príloha ZB** (informatívna)**Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a základnými požiadavkami smernice 90/385/EHS o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach**

Túto medzinárodnú normu CEN vypracoval na základe mandátu, ktorý mu udelili Európska komisia a Európske združenie voľného obchodu ako prostriedok na podporu základných požiadaviek smernice nového prístupu 90/385/EHS o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach.

Len čo sa táto medzinárodná norma odcituje v Úradnom vestníku Európskeho spoločenstva pod touto smernicou a zavedie sa v národnej norme aspoň v jednom členskom štáte, zhoda s kapitolami tejto medzinárodnej normy uvedenými v tabuľke ZB.1 znamená v rámci predmetu tejto medzinárodnej normy predpoklad zhody s príslušnými základnými požiadavkami týchto smerníc a pridružených predpisov EZVO.

**Tabuľka ZB.1 – Vzťah medzi touto medzinárodnou normou a smernicou 90/385/EHS o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach**

| Kapitola (kapitoly)/článok (články) tejto medzinárodnej normy | Základné požiadavky smernice 90/385/EHS o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach | Vymedzujúce komentáre/poznámky |
|---|--|--------------------------------|
| 4,5,6,7   | Príloha I:<br>Len odrážky 1 a 2 kapitoly 9   |                                |

**UPOZORNENIE:** Na výrobky, ktoré sú predmetom tejto normy, môžu sa vzťahovať aj ďalšie požiadavky a ďalšie smernice ES.

STN EN ISO 10993-1

## Literatúra

- [1] ISO 7405: 1997 *Dentistry – Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry – Test methods for dental materials*. [Stomatológia. Vývoj biokompatibility zdravotníckeho vybavenia používaného v stomatológii.]
- [2] ISO 9000: 2000 *Quality management systems – Fundamentals and vocabulary*. [Systémy manažérstva kvality. Základy a slovník.]
- [3] ISO 9001: 2000 *Quality management systems – Requirements*. [Systémy manažérstva kvality. Požiadavky.]
- [4] ISO 9004: 2000 *Quality management systems – Guidelines for performance improvements*. [Systémy manažérstva kvality. Návod na zlepšovanie výkonnosti.]
- [5] ISO 13485: 2003 *Medical devices – Quality systems – System requirements for regulatory purposes*. [Zdravotnícke pomôcky. Systémy kvality. Systémové požiadavky na spĺňanie predpisov.]
- [6] ISO/IEC 17025 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*. [Všeobecné požiadavky na kompetentnosť skúšobných a kalibračných laboratórií.]
- [7] *Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Section 4*. [Chemické skúšky. Návod na skúšanie chemikálií. Časť 4: Účinky na zdravie.]
- [8] Japan, *Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; Ordinance of MHLW (03-23-2005)*. [Správna laboratórna prax pri predklinických biologických skúškach zdravotníckych pomôcok. Nariadenie MHLW.]
- [9] USA, *GLP reference in the Federal Register*. [Odkazy GLP vo federálnom registri.]

**Upozornenie:** Zmeny a opravy ako aj správy o nových vydaných slovenských technických normách sú uverejňované vo Vestníku Úradu pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo Slovenskej republiky.

### STN EN ISO 10993-1

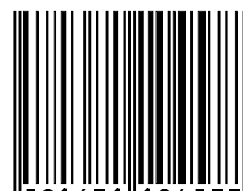
Vydal a vytlačil: Slovenský ústav technickej normalizácie, Bratislava

Rok vydania 2010, strán 28, č. publ. 110457

Distribúcia: Slovenský ústav technickej normalizácie,

Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4

**Cena je určená počtom strán**



8 581671 104577