

2018

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků –
Část 11: Zkoušky na systémovou toxicitu

ČSN
EN ISO 10993-11

85 5220

idt ISO 10993-11:2017

Biological evaluation of medical devices –
Part 11: Tests for systemic toxicity

Évaluation biologique des dispositifs médicaux –
Partie 11: Essais de toxicité systémique

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –
Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 10993-11:2018. Překlad byl zajištěn Českou agenturou pro standardizaci. Má stejný status jako oficiální verze.

This standard is the Czech version of the European Standard EN ISO 10993-11:2018. It was translated by the Czech Standardization agency. It has the same status as the official version.

Nahrazení předchozích norem

Touto normou se nahrazuje ČSN EN ISO 10993-11 (85 5220) z listopadu 2009.

Národní předmluva

Změny proti předchozí normě

Tato norma byla proti předchozí normě technicky revidována. Přehled změn je uveden v Předmluvě.

Informace o citovaných dokumentech

EN ISO 10993-1:2009 zavedena v ČSN EN ISO 10993-1:2010 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 1: Hodnocení a zkoušení v rámci procesu řízení rizika

EN ISO 10993-2:2006 zavedena v ČSN EN ISO 10993-2:2007 (85 5220) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 2: Požadavky na ochranu zvířat

Souvisící ČSN

ČSN EN ISO 10993 (85 5220) (soubor) Biologické hodnocení zdravotnických prostředků

Citované předpisy

Směrnice Rady 93/42/EHS (93/42/EEC) ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích. V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 54/2015 Sb. ze dne 25. března 2015 o technických požadavcích na zdravotnické prostředky.

Směrnice Rady 90/385/EHS (90/385/EEC) ze dne 20. června 1990 o sbližování právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků. V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 55/2015 Sb. ze dne 25. března 2015 o technických požadavcích na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky.

Vypracování normy

Zpracovatel: Ing. Milan Houska, CSc., IČO 49663500

Technická normalizační komise: TNK 81 Zdravotnické prostředky

Pracovník České agentury pro standardizaci: Ing. Renáta Doležalová

Česká agentura pro standardizaci je státní příspěvková organizace zřízená Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví na základě ustanovení § 5 odst. 2 zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

EVROPSKÁ NORMA
EUROPEAN STANDARD
NORME EUROPÉENNE
EUROPÄISCHE NORM

EN ISO 10993-11

Květen 2018

ICS 11.100.20
10993-11:2009

Nahrazuje EN ISO

Biologické hodnocení zdravotnických prostředků -
Část 11: Zkoušky na systémovou toxicitu
(ISO 10993-11:2017)

Biological evaluation of medical devices -
Part 11: Tests for systemic toxicity
(ISO 10993-11:2017)

Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Biologische Beurteilung von Medizinprodukten -
Partie 11: Essais de toxicité systémique Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
(ISO 10993-11:2017) (ISO 10993-11:2017)

Tato evropská norma byla schválena CEN dne 2017-07-31.

Členové CEN jsou povinni splnit vnitřní předpisy CEN/CENELEC, v nichž jsou stanoveny podmínky, za kterých se této evropské normě bez jakýchkoliv modifikací uděluje status národní normy.
Aktualizované seznamy a biblio-

grafické citace týkající se těchto národních norem lze obdržet na vyžádání v Řídicím centru CEN-CENELEC nebo u kteréhokoliv člena CEN.

Tato evropská norma existuje ve třech oficiálních verzích (anglické, francouzské, německé). Verze v každém jiném jazyce přeložená členem CEN do jeho vlastního jazyka, za kterou zodpovídá a kterou notifikuje Řídicímu centru CEN-CENELEC, má stejný status jako oficiální verze.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, Bulharska, Bývalé jugoslávské republiky Makedonie, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Srbska, Španělska, Švédska, Švýcarska a Turecka.



Evropský výbor pro normalizaci

European Committee for Standardization

Comité Européen de Normalisation

Europäisches Komitee für Normung

Řídicí centrum CEN-CENELEC: Rue de la Science 23, B-1040 Brusel

© 2018 CEN Veškerá práva pro využití v jakékoliv formě a jakýmikoliv prostředky Ref. č.

EN ISO 10993-11:2018 E

jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Evropská předmluva

Tento dokument (EN ISO 10993-11:2018) vypracovala technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků* ve spolupráci s technickou komisí CEN/TC 206 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků*, jejíž sekretariát zajišťuje DIN.

Této evropské normě je nutno nejpozději do listopadu 2018 udělit status národní normy, a to buď vydáním identického textu, nebo schválením k přímému používání, a národní normy, které jsou s ní v rozporu, je nutno zrušit nejpozději do listopadu 2018.

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv.

CEN nelze činit odpovědným za identifikaci jakéhokoliv nebo všech patentových práv.

Tento dokument nahrazuje EN ISO 10993-11:2009.

Tento dokument byl vypracován na základě mandátu uděleného CEN Evropskou komisí a Evropským sdružením volného obchodu a podporuje splnění základních požadavků směrnic EU.

Vztah ke směrnici (směrnicím) EU je uveden v informativních přílohách ZA a ZB, které jsou nedílnou součástí tohoto dokumentu.

Následující citované dokumenty jsou nezbytné pro správné použití tohoto dokumentu.

U nedatovaných citovaných dokumentů se používá níže uvedené vydání citovaného dokumentu (včetně všech změn). U datovaných citovaných dokumentů se používají pouze citované dokumenty.

Při jakémkoliv použití této normy ve smyslu

přílohy ZA by však uživatel měl vždy zkontrolovat, že žádný citovaný dokument nebyl nahrazen a že jeho relevantní obsah je možné stále považovat za obecně uznávaný stav techniky.

Když je v textu normy ISO citována norma ISO nebo IEC, musí to být chápáno jako normativní odkaz na odpovídající normu EN, jestliže je dostupná, a jinak na datovanou verzi normy ISO nebo IEC, která je uvedena níže.

POZNÁMKA 1 Způsob, jakým jsou tyto citované dokumenty citovány v normativních požadavcích, určuje rozsah, v němž se použijí (celé nebo části).

Tabulka 1 – Vztah mezi nedatovanými citovanými dokumenty a datovanými normami EN a ISO

Citované dokumenty, jak jsou uvedeny v kapitole 2 normy ISO	Ekvivalentní datovaná norma	
	EN	ISO nebo IEC
ISO 10993-1	EN ISO 10993-1:2009	ISO 10993-1:2009
ISO 10993-2	EN ISO 10993-2:2006	ISO 10993-2:2006

POZNÁMKA 2 Tato část EN ISO 10993 odkazuje na ISO 10993-1, která sama odkazuje na ISO 14971. V Evropě se tím má rozumět, že odkaz na ISO 14971 je odkazem na EN ISO 14971:2012.

Podle vnitřních předpisů CEN-CENELEC jsou tuto evropskou normu povinny zavést národní normalizační organizace následujících zemí: Belgie, Bulharska, Bývalé jugoslávské republiky Makedonie, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Srbska, Španělska, Švédsko, Švýcarsko a Turecko.

Oznámení o schválení

Text ISO 10993-11:2017 byl schválen CEN jako EN ISO 10993-11:2018 bez jakýchkoliv modifikací.

Předmluva.....	7
Úvod.....	8
1..... Předmět normy.....	9
2..... Citované dokumenty.....	9
3..... Termíny a definice.....	9
4..... Obecné úvahy.....	10
4.1..... Obecně.....	10
4.2..... Volba zvířecího druhu.....	10
4.3..... Stav zvířete.....	11
4.4..... Péče o zvířata a chov zvířat.....	11
4.5..... Velikost a počet skupin.....	11
4.5.1... Velikost skupin.....	11
4.5.2... Počet skupin.....	11

4.5.3... Kontroly	
ošetření.....	
.....	12
4.6..... Cesta	
expozice.....	
.....	12
4.7..... Příprava	
vzorku.....	
.....	12
4.8.....	
Dávkování.....	
.....	12
4.8.1... Podání zkušebního	
vzorku.....	
... 12	
4.8.2... Dávkové	
objemy.....	
.....	12
4.8.3... Četnost	
dávek.....	
.....	13
4.9..... Tělesná hmotnost a příjem	
potrav/vody.....	13
4.10.... Klinická	
pozorování.....	
.....	13
4.11.... Klinická	
patologie.....	
.....	13
4.12.... Anatomická	
patologie.....	
.....	13
4.13.... Návrhy	
studií.....	
.....	14
4.14.... Kvalita	
vyšetření.....	
.....	14
5..... Akutní systémová	
toxická.....	

..... 14

5.1.....

Obecně.....
..... 14

5.2..... Návrh

studie.....
..... 14

5.2.1...

Příprava.....
..... 14

5.2.2... Pokusná

zvířata.....
..... 15

5.2.3... Podmínky

zkoušky.....
..... 15

5.2.4... Tělesné

hmotnosti.....
..... 15

5.2.5... Klinická

pozorování.....
..... 15

5.2.6...

Patologie.....
..... 15

5.3..... Kritéria

hodnocení.....
..... 16

5.3.1...

Obecně.....
..... 16

5.3.2... Hodnocení

výsledků.....
..... 16

5.4..... Závěrečná

zpráva.....
..... 16

6..... Systémová toxicita při opakované expozici (subakutní, subchronická a chronická systémová toxicita)..... 18

6.1.....

Obecně.....
..... 18

6.2..... Návrh

studie.....
..... 18

6.2.1...

Příprava.....	
.....	18

6.2.2... Pokusná

zvířata.....	
.....	18

6.2.3... Podmínky

zkoušek.....	
.....	18

6.2.4... Tělesné

hmotnosti.....	
.....	19

6.2.5... Klinická

pozorování.....	
.....	19

6.2.6...

Patologie.....	
.....	19

6.3..... Kritéria

hodnocení.....	
.....	20

6.3.1...

Obecně.....	
.....	20

6.3.2... Hodnocení

výsledků.....	
.....	20

6.4..... Závěrečná

zpráva.....	
.....	20

Příloha A (informativní) Cesty

podání.....	
21	

Příloha B (informativní) Dávkové

objemy.....	23
-------------	----

Příloha C (informativní) Obvyklé klinické příznaky

a pozorování.....	24
-------------------	----

Příloha D (informativní) Doporučená hematologická a klinická chemická měření a analýza

moči..... 25

Příloha E (informativní) Seznam orgánů doporučených pro histopatologické
hodnocení..... 27

Příloha F (informativní) Seznam orgánů doporučených k omezenému histopatologickému vyšetření
pro zdravotnické prostředky zkoušené na systémovou
toxicitu..... 29

Příloha G (informativní) Informace o materiálově zprostředkovaných
pyrogenech..... 30

Příloha H (informativní) Zkouška subchronické toxicity na potkanovi – duální cesty parenterálního
podání..... 31

Bibliografie.....
..... 33

Příloha ZA (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU
93/42/EHS
[OJ L 169], které mají být
pokryty..... 34

Příloha ZB (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU
90/385/EHS
[OJ L 189], které mají být
pokryty..... 36

Předmluva

ISO (Mezinárodní organizace pro normalizaci) je celosvětová federace národních normalizačních orgánů (členů ISO). Mezinárodní normy obvykle vypracovávají technické komise ISO. Každý člen ISO, který se zajímá o předmět, pro který byla vytvořena technická komise, má právo být v této technické komisi zastoupen. Práce se zúčastňují také vládní i nevládní mezinárodní organizace, s nimiž ISO navázala pracovní styk. ISO úzce spolupracuje s Mezinárodní elektrotechnickou komisí (IEC) ve všech záležitostech normalizace v elektrotechnice.

Postupy použité při tvorbě tohoto dokumentu a postupy určené pro jeho další udržování jsou popsány ve směrnících ISO/IEC, část 1. Zejména se má věnovat pozornost rozdílným schvalovacím kritériím potřebným pro různé druhy dokumentů ISO. Tento dokument byl vypracován v souladu s redakčními pravidly uvedenými ve směrnících ISO/IEC, část 2 (viz www.iso.org/directives).

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv.

ISO nelze činit odpovědnou za identifikaci jakéhokoliv nebo všech patentových práv. Podrobnosti o jakýchkoliv patentových právech identifikovaných během přípravy tohoto dokumentu budou uvedeny v úvodu a/nebo

v seznamu patentových prohlášení obdržených ISO (viz www.iso.org/patents).

Jakýkoliv obchodní název použitý v tomto dokumentu se uvádí jako informace pro usnadnění práce uživatelů a neznamena schválení.

Vysvětlení nezávazného charakteru technických norem, významu specifických termínů a výrazů ISO, které se vztahují k posuzování shody, jakož i informace o tom, jak ISO dodržuje principy Světové obchodní organizace (WTO) týkající se technických překážek obchodu (TBT), jsou uvedeny na tomto odkazu URL:

www.iso.org/iso/foreword.html.

Za tento dokument je odpovědná technická komise ISO/TC 194 *Biologické a klinické hodnocení zdravotnických prostředků*.

Toto třetí vydání zrušuje a nahrazuje druhé vydání (ISO 10993-11:2006), které bylo technicky revidováno s těmito změnami:

- a) byla redukována velikost skupiny pro zkoušení na chronickou toxicitu v tabulce 1;
- b) byla přidána nová příloha F;
- c) původní příloha F byla přesunuta do přílohy G;
- d) byla přidána nová příloha H;
- e) byla aktualizována Bibliografie.

Seznam všech částí souboru ISO 10993 je možno nalézt na webových stránkách ISO.

Úvod

Systémová toxicita představuje potenciální nežádoucí účinek při použití zdravotnických prostředků. Zobecněné účinky a také orgánové a orgánově systémové účinky mohou být důsledkem absorpce, distribuce a metabolismu látek vyluhovaných ze zdravotnického prostředku nebo jeho materiálů do částí těla, s nimiž nejsou v přímém styku. Tento dokument se zabývá hodnocením zobecněné systémové toxicity, nikoli specifické cílové orgánové nebo orgánově systémové toxicity, ačkoli tyto účinky mohou být důsledkem systémové absorpce a distribuce toxických látek.

Vzhledem k široké škále zdravotnických prostředků, a jejich materiálů a určenému použití, nemá tato tento dokument příliš předpisující charakter. Zatímco se zabývá specifickými metodickými aspekty, které mají být zvažovány při návrhu zkoušek systémové toxicity, řádný návrh studie musí být jednoznačně přizpůsoben charakteru materiálů zdravotnického prostředku a klinické aplikaci, k níž je určen.

Další prvky této části tohoto dokumentu mají v podstatě normativní charakter včetně těch aspektů, které se týkají shody se správnou laboratorní praxí a prvků, které mají být součástí zprávy.

Zatímco některé zkoušky systémové toxicity (např. studie dlouhodobé implantace nebo dermální toxicity) mohou být navrženy tak, aby zkoumaly systémové účinky a také lokální, karcinogenní nebo reprodukční účinky, tento dokument je zaměřen pouze na ty aspekty takových studií, které jsou určeny ke zkoumání systémových účinků. Studiemi, které jsou zaměřeny na jiné toxikologické koncové body, se zabývají ISO 10993-3, ISO 10993-6, ISO 10993-10 a ISO/TS 10993-20.

Před provedením studie systémové toxicity mají být při plánování a doladění návrhu studie systémové toxicity vyhodnoceny všechny rozumně dostupné údaje a vědecky podložené metody. To zahrnuje vhodnost použití vstupních dat, jako jsou existující toxikologické údaje, údaje ze studií chemické charakterizace a/nebo dalších biologických zkoušek (včetně zkoušek *in vitro* a méně invazivních zkoušek *in vivo*) pro upřesnění návrhu studie, volbu dávek a/nebo patologických koncových bodů, které mají být v hodnocení studie pokryty. Zvláště při studii systémové toxicity s opakovanou expozicí je důležité používat pilotní studie a plán statistické studie, a v metodách patologické (včetně histopatologické) a klinické chemie používat nezávislé, kvantitativní koncové body/metody, aby se získaly údaje, které mají dostatečnou vědeckou platnost.

Na závěr je třeba připomenout, že toxikologie není dokonalá věda. Výsledek jakékoli jednotlivé zkoušky by neměl být jediným podkladem pro rozhodnutí, zda je zdravotnický prostředek bezpečný pro jeho určené použití.

1 Předmět normy

Tento dokument stanovuje požadavky na postupy a dává návod, podle kterého se má postupovat při hodnocení potenciálu materiálů zdravotnických prostředků vyvolávat nežádoucí systémové reakce.

Konec náhledu - text dále pokračuje v placené verzi ČSN.