



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Vzdělávání pro personální zabezpečení výzkumu a vývoje

---

Masarykova univerzita a Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**Vzdělávání pracovníků VaV MU a VFU Brno v endoskopických  
vyšetřovacích technikách a endoskopicky asistované miniinvazivní  
chirurgii s využitím nových materiálů**

**Systémy řízení jakosti pro realizaci VaV  
(aplikování systémů řízení jakosti pro výrobu a používání technologií  
a materiálů a vedení experimentů)**

Bc. B. Jedličková

---

Hradec Králové

2011



Masarykova univerzita Brno

a

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

ve spolupráci s výrobcem zdravotnické techniky

ELLA-CS, s.r.o.

Skripta pro projekt operačního programu

Vzdělávání pro konkurenceschopnost,  
– Lidské zdroje ve výzkumu a vývoji

**Systémy řízení jakosti pro realizaci výzkumu a vývoje**  
**Aplikování systémů řízení jakosti pro výrobu a používání technologií**  
**a materiálů a vedení experimentů v rámci projektu**

© Blažena Jedličková 2011

## Obsah

Úvod .....	5
Seznam použitých zkratk .....	5
1 Systém řízení jakosti/kvality ve firmě .....	6
1.1 Výklad základních pojmů .....	6
1.2 Výběr normy pro systém kvality .....	6
1.3 Základní legislativa pro výrobu zdravotnických prostředků .....	6
1.4 Certifikáty .....	7
1.4.1 Certifikát správné výrobní praxe .....	7
1.4.2 Certifikát správné laboratorní praxe .....	7
1.4.3 Správná distribuční praxe .....	7
1.4.4 Dozor v oblasti zdravotnických prostředků .....	8
1.5 Dokumentace systémů kvality .....	8
1.6 Správná výrobní praxe .....	8
1.7 Legislativa, Evropské směrnice .....	9
2 Zdravotnické prostředky .....	10
2.1 Základní pojmy v oblasti zdravotnických prostředků .....	11
2.2 Požadavky na výrobce zdravotnických prostředků – certifikace systému kvality, certifikace výrobků, ověřování systémů, zlepšování .....	13
2.2.1 Požadavky dalších předpisů pro zdravotnické prostředky .....	14
2.2.1.1 Harmonizované normy .....	14
2.3 ČSN EN ISO 13485 Zdravotnické prostředky – Systémy managementu jakosti .....	14
2.4 Nařízení vlády týkající se zdravotnických prostředků .....	20
2.5 Klasifikace zdravotnických prostředků .....	20
2.6 Požadavky dalších předpisů pro zdravotnické prostředky .....	22
3 Zdravotnické prostředky – výroba neaktivních implantátů .....	22
3.1 Nařízení vlády č. 336/2004 Sb. ....	23
3.1.1 Neaktivní implantáty .....	23
3.1.2 Informace poskytované výrobcem .....	24
3.2 Požadavky na zdroje pro výrobu zdravotnických prostředků .....	25
3.2.1 Skladování materiálů, organizační a technická opatření k ochraně materiálů .....	25
4 Pracovní prostředí a pracovníci .....	26
4.1 Lidské zdroje .....	26
4.2 Infrastruktura .....	26
4.2.1 Technické a technologické vybavení, stroje a zařízení .....	27
4.3 Pracovní prostředí .....	27
4.3.1 Teplota a vlhkost, osvětlení .....	27
4.3.2 Čistota pracovního prostředí: .....	27
4.4 Dokumenty a záznamy .....	27
4.4.1 Identifikace a sledovatelnost .....	28
4.4.2 Majetek zákazníka .....	28
4.4.3 Návrh a vývoj .....	28
4.4.4 Vedení experimentů .....	30
4.4.5 Testování .....	30
4.5 Sterilizace, výběr způsobu sterilizace .....	31
4.5.1 Výběr způsobu sterilizace .....	31
4.6 Výrobky sterilizované v konečných obalech .....	32
4.6.1 Balení výrobků určených ke sterilizaci .....	32
4.7 Validace a revalidace sterilizačního procesu .....	33
4.7.1 Definování a dokumentování procesu validace .....	33
4.8 Posouzení účinnosti sterilizačního procesu nového výrobku .....	33
4.9 Organizační a technická opatření k ochraně produktu .....	33
4.10 Dodávání zdravotnických prostředků .....	35
Závěr .....	35

Seznam použité literatury .....	36
---------------------------------	----

## Úvod

Ve spojení s přednáškou kurzu v rámci projektu operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost – Lidské zdroje ve výzkumu a vývoji, spolufinancovaného Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky, je tento učební text zaměřen na získání znalostí o systémech řízení jakosti pro výrobu a používání technologií a materiálů a vedení experimentů v rámci projektů výzkumu a vývoje.

V této aktivitě se budeme věnovat systémům řízení jakosti/kvality ve vývoji a výrobě implantátů, správné výrobní praxi a výrobě neaktivních implantátů, co to znamená a co musí firma vyrábějící veterinární a humánní implantáty udělat, aby splnila zákonné požadavky a požadavky předpisů.

## Seznam použitých zkratk

ZP	zdravotnický prostředek
ZZP	zakázkový zdravotnický prostředek
SVP	správná výrobní praxe
SLP	správná laboratorní praxe
SDP	správná distribuční praxe
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚNMZ	Úřad pro normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví

## 1 Systém řízení jakosti/kvality ve firmě

Pojem jakost-kvalita vychází z překladu anglického slova „quality“. Prvotním překladem tohoto termínu byl pojem „jakost“, nyní je řídicí normou preferován pojem „kvalita“ a postupně se mění i v dalších navazujících normách.

### 1.1 Výklad základních pojmů

Dávka – přesně definovaná část šarže zpracovávaná v ohraničeném časovém intervalu u stejného druhu materiálu, součástí nebo výrobků.

Kvalifikace – zdokumentované ověření, že prostory a zařízení jsou vhodné pro zamýšlený účel. [48]

Řízený dokument – dokument na kterémkoliv nosiči (je uznávána písemná anebo elektronická podoba), vedený ve firemní evidenci, řádně a jednoznačně identifikovaný, podléhající dalšímu řízení.

Šarže – množství výrobků vyrobené nebo připravené v jednom výrobním cyklu (postupu) anebo zhomogenizované během přípravy nebo výroby. Základním znakem šarže je stejnorodost všech jednotek výrobku tvořících danou šarži. Číslo výrobní šarže je základním identifikačním znakem výrobku.

Validace – potvrzení prostřednictvím poskytnutí objektivních důkazů, že požadavky na specifické zamýšlené použití nebo na specifickou aplikaci byly splněny. [6]

Validace – zdokumentované ověření, že výrobní a kontrolní procesy splňují předem stanovené parametry. [48]

Zabezpečování jakosti – souhrn organizačních opatření prováděných s cílem zajištění jakosti požadované pro zamýšlené použití léčivých přípravků a hodnocených léčivých přípravků; tento souhrn zahrnuje i pravidla správné výrobní praxe. [48]

Záznam – zvláštní druh dokumentu, který poskytuje objektivní důkaz o provedených činnostech a o dosažených výsledcích a o rozsahu splnění požadavků na kvalitu (např. záznam o kvalitě výrobku) nebo efektivnosti působení QMS. Záznamy jsou objektivním důkazem o tom, že procesy firmy proběhly podle dokumentace QMS (např. výsledky kontrol a zkoušek, interní prověrky QMS, kalibrace atd.). Jedním z účelů, pro které se záznamy pořizují, je prokazování identifikace a sledovatelnosti, preventivní opatření a nápravné opatření. Přehled záznamů je dán svým počtem a souhrnným přehledem.

### 1.2 Výběr normy pro systém kvality

Dle druhu a účelu použití výrobku se odvíjí požadavky na postupy a naplnění v rámci vývoje a požadavky kladené legislativou a dalšími předpisy. Vše je nutno před zahájením prostudovat a stanovit správné plánované postupy.

Pro léčiva a veterinární prostředky se užívá certifikace systémů kvality dle normy ČSN EN ISO 9001 – Systémy managementu kvality – Požadavky. Pro zdravotnické prostředky je předepsán systém kvality dle ČSN EN ISO 13485 – Zdravotnické prostředky – Systémy managementu jakosti.

### 1.3 Základní legislativa pro výrobu zdravotnických prostředků

Zákon 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích

Nařízení vlády č. 342/2000 Sb., kterým se stanoví ZP, které mohou ohrozit zdraví člověka

Vyhláška č. 316/2000 Sb., kterou se stanoví náležitosti závěrečné zprávy o klinickém hodnocení zdravotnického prostředku, ve znění pozdějších předpisů

Vyhláška č. 356/2001 Sb., povolování výjimek ze splnění technických požadavků na zdravotnický prostředek pro jeho použití při poskytování zdravotní péče a o rozsahu zveřejňovaných údajů o jejich povolení, ve znění pozdějších předpisů

Vyhláška č. 11/2005 Sb., kterou se stanoví druhy zdravotnických prostředků se zvýšeným rizikem pro uživatele nebo třetí osoby a o sledování těchto prostředků po jejich uvedení na trh, ve znění pozdějších předpisů

Vyhláška č. 304/2003 Sb., kterou se mění vyhláška č. 501/2000 Sb., kterou se stanoví formy, způsoby ohlašování nežádoucích příhod zdravotnických prostředků, jejich evidování, šetření a vyhodnocování, dokumentace a její uchovávání a následné sledování s cílem předcházení vzniku nežádoucích příhod, zejména jejich opakování (vyhláška o nežádoucích příhodách zdravotnických prostředků)

Směrnice rady 93/42/EHS týkající se zdravotnických prostředků

Směrnice rady 90/385/EHS o sblížení právních předpisů členských států pro aktivní implantabilní zdravotnické prostředky

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro

## 1.4 Certifikáty

### 1.4.1 Certifikát správné výrobní praxe

Certifikovaný systém SVP výrobcům léčivých látek, na jejich žádost a po důkladném prověření dle Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a zákona 378/2007 Sb. stvrzuje SÚKL vydáním certifikátu správné výrobní praxe při výrobě léčivých látek (dle pokynu VYR-31 verze 1). Certifikát potvrzuje splnění podmínek SVP v celém rozsahu výroby léčivých látek ověřené kontrolou na místě.

### 1.4.2 Certifikát správné laboratorní praxe

Účelem „Zásad správné laboratorní praxe OECD“ (dále jen „Zásady“) při neklinických studiích bezpečnosti léčiv je zajistit získávání dat o vysoké kvalitě a spolehlivosti. Zásady stanovují soubor pravidel tvořících systém práce testovacích zařízení při provádění neklinických studií bezpečnosti léčiv; tato pravidla se týkají podmínek, za kterých se tyto studie plánují, provádějí, kontrolují, zaznamenávají, předkládají a archivují. [40]

**Léčiva:** SÚKL vydává na základě výsledků kontroly testovacím zařízením provádějícím neklinické studie v oblasti léčiv certifikáty, kterými osvědčuje splnění podmínek SLP (§13 odst. 2 písm. a) bod 4 zákona č. 378/2007 Sb.). V těchto certifikátech je uveden také druh studií, které byly předmětem kontrol a které jsou ve shodě se SLP. V případě, že testovací zařízení je již zařazeno do Národního programu a od poslední kontroly uplynuly méně než dva roky, může inspektorát SLP SÚKL po zvážení vydat obnovený certifikát bez provedení kontroly na místě. [41]

**Chemické látky a chemické přípravky:** MŽP vydává na základě doporučení NIO SLP testovacím zařízením provádějícím studie v oblasti chemických látek a chemických přípravků Osvědčení o dodržování zásad SLP (§ 9 odst. 2 zákona č. 356/2003 Sb., vyhláška č. 219/2004 Sb.). V případě, že testovací zařízení je již zařazeno do Národního programu, vydá MŽP v případě změn (např. změna vedoucího testovacího zařízení) nový certifikát. [41]

### 1.4.3 Správná distribuční praxe

Distributorům léčivých přípravků, na jejich žádost a na základě výsledků kontroly, vydává SÚKL dle zákona 378/2007 Sb. o léčivech povolení k distribuci léčivých přípravků. Platnost tohoto povolení je vázána na dodržení skutečností uvedených v certifikátu.

#### **1.4.4 Dozor v oblasti zdravotnických prostředků**

SÚKL se sídlem v Praze je správním úřadem s celostátní působností v oblasti humánních léčiv a podřízený Ministerstvu zdravotnictví.

Mimo činnosti v oblasti léčiv zajišťuje:

- posuzování žádosti a dohled nad průběhem klinického hodnocení;
- dozor v oblasti výroby léčiv, správné klinické a laboratorní praxe, udělování certifikátů SLP a SVP dle stanovených podmínek;
- dozor v oblasti distribuce léčiv a udělování certifikátů SDP;
- dozor nad bezpečností a jakostí nakládání s lidskými tkáněmi a buňkami;
- dozor nad bezpečností zdravotnických prostředků – Medical device vigilance system.

#### **1.5 Dokumentace systémů kvality**

Dokumentace systému managementu kvality firmy musí být v souladu s požadavky příslušné normy. Musí být schopná dokumentovat systém managementu kvality, a pro implementaci a udržování systému pro jeho neustálé zlepšování/zlepšování efektivnosti firma musí

- určit procesy potřebné pro QMS,
- určit, jak jsou tyto procesy aplikovány,
- určit návaznost procesů a vzájemné působení,
- pro efektivní fungování procesů určit kritéria a metody,
- zajistit dostatek zdrojů a informací pro fungování a monitorování procesů,
- monitorovat a analyzovat procesy,
- pro dosažení plánovaných cílů a pro neustálé zlepšování procesů uplatňovat nezbytná opatření.

„Rozhodne-li se organizace použít pro jakýkoli proces, který má vliv na shodu produktu s požadavky, externí zdroj (outsourcing), musí zajistit, aby takovýto proces řídila. Typ a rozsah řízení těchto procesů zajišťovaných pomocí externích zdrojů musí být určen v systému managementu kvality.“ [7]

Mezi základní dokumentaci firmy (požadovanou normou pro řízení QMS) patří příručka kvality a předpisy pro řízení dokumentů, záznamů, neshod, nápravných, preventivních opatření a auditů.

Firma musí řídit i záznamy určené pro poskytování důkazů o shodě s požadavky a o efektivním fungování systému managementu kvality.

#### **1.6 Správná výrobní praxe**

K povolení výroby zdravotnických prostředků se v České republice nevyžaduje, aby výrobce měl zaveden a certifikován systém SVP v souladu s výše uvedenými předpisy. Dodržování požadavků SVP, které je přeneseně předepsáno v normě ISO 13485 je však nutno dodržovat. K správnému zavedení je vhodné využít i pokyny SÚKL, který je vydává pro výrobce léčiv a zpracovat je do interních předpisů. Jedná se o pokyn SÚKL VYR-32 revize 2 – Pokyny pro správnou výrobní praxi (SÚKL 1.9.2008), který je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Part I, Basic Requirements for Medicinal Products, ve znění platném k 1. 7. 2008.

VYR-32 obsahuje dvě základní části:

- Část I – Základní požadavky pro léčivé přípravky (s 9 kapitolami) a
- Část II – Základní požadavky pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny

Obsah části I zpracovává tyto oblasti:



- Kapitola 1 – Řízení jakosti
- Kapitola 2 – Pracovníci
- Kapitola 3 – Prostory a zařízení
- Kapitola 4 – Dokumentace
- Kapitola 5 – Výroba
- Kapitola 6 – Kontrola jakosti
- Kapitola 7 – Smluvní výroba a laboratorní kontrola
- Kapitola 8 – Reklamace a stahování přípravků
- Kapitola 9 – Vnitřní inspekce.

Základní požadavky SVP, které jsou uvedeny v části I a II, jsou rozvedeny v řadě doplňků k VYR-32, které poskytují v konkrétních oblastech činnosti podrobné údaje. Některé výrobní postupy mohou současně použít několik doplňků, jako např. při výrobě sterilních přípravků můžeme použít doplněk o výrobě radiofarmak a současně/nebo doplněk o výrobě přípravků biologického původu.

Doplňky k Pokynům pro správnou výrobní praxi jsou:

- Doplněk 1 – Výroba sterilních léčivých přípravků
- Doplněk 2 – Výroba léčivých přípravků biologického původu
- Doplněk 3 – Výroba radiofarmak
- Doplněk 4 – Výroba Veterinárních léčivých přípravků kromě imunologických veterinárních léčivých přípravků
- Doplněk 5 – Výroba imunologických veterinárních léčivých přípravků
- Doplněk 6 – Výroba plynů pro medicínální účely
- Doplněk 7 – Výroba fytofarmak
- Doplněk 8 – Vzorkování výchozích látek a obalových materiálů
- Doplněk 9 – Výroba tekutých lékových forem, krémů a mastí
- Doplněk 10 – Výroba aerosolových přípravků pro inhalační použití
- Doplněk 11 – Systémy řízené počítačem
- Doplněk 12 – Používání ionizujícího záření ve výrobě léčivých přípravků
- Doplněk 13 – Výroba hodnocených léčivých přípravků
- Doplněk 14 – Výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy
- Doplněk 15 – Kvalifikace a validace
- Doplněk 16 – Schvalování a propouštění šarží kvalifikovanou osobou
- Doplněk 17 – Parametrické propouštění
- Doplněk 18 – Požadavky pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny (viz část II)
- Doplněk 19 – Referenční a retenční vzorky
- Doplněk 20 – Řízení rizik pro jakost.

## **1.7 Legislativa, Evropské směrnice**

### Obecná legislativa

Zákon č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky.

Zákon č. 102/2001 Sb., o obecné bezpečnosti výrobků a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Zákon 378/2007 Sb., o léčivech.

Vyhláška 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.

VYR-32 rev. 2 Pokyny pro správnou výrobní praxi.

VYR-36 Čisté prostory.

VYR-39 Povolení činnosti souvisejících se zajištěním lidských tkání a buněk určených k použití u člověka.

### Správná laboratorní praxe – pokyny

SLP-6 verze 2 Národní program monitorování shody se zásadami SLP.  
SLP-5 Dokumenty správné laboratorní praxe OECD.

### Správná distribuční praxe – pokyny

SLP-6 verze 2 Národní program monitorování shody se zásadami SLP.  
SLP-5 Dokumenty správné laboratorní praxe OECD.

## **2 Zdravotnické prostředky**

Zákon 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích – „Účelem tohoto zákona je zajistit poskytování zdravotní péče vhodnými, bezpečnými a účinnými ZP tak, aby při jejich správném použití k účelům, pro něž jsou určeny, nedošlo k poškození zdraví lidí.“ [60].

Tento zákon určuje definici ZP a další, které s výrobou a použitím ZP souvisí. Pro tyto ZP, pro zabezpečení požadavků bezpečnosti a účinnosti ZP platí zvláštní právní předpisy (ve znění pozdějších předpisů):

- nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky,
- nařízení vlády č. 154/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky,
- nařízení vlády č. 453/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky „in vitro“,

které vycházejí z evropské legislativy (ve znění pozdějších předpisů):

- směrnice rady 93/42/EHS týkající se zdravotnických prostředků
- směrnice rady 90/385/EHS o sbližování právních předpisů členských států pro aktivní implantabilní zdravotnické prostředky
- směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro.

**Státní správu v oblasti ZP určených k použití při poskytování zdravotní péče dle zákona 123/2000 Sb. vykonávají:**

- a) Ministerstvo zdravotnictví,
- b) Ministerstvo vnitra, Ministerstvo spravedlnosti a Ministerstvo obrany
- c) Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Výrobce ZP, který je uvádí na trh, musí tyto ZP před uvedením na trh ohlásit na Ministerstvu zdravotnictví.

Činnosti SÚKL, „které vyplývají z legislativy vztahující se k bezpečnosti ZP, které jsou na trhu v České republice, dle zákona č. 123/2000 Sb., o ZP, ve znění pozdějších předpisů, provádí **šetření nežádoucích příhod ZP** a jejich vyhodnocování, kontroluje provádění klinického hodnocení nebo klinických zkoušek ZP. Kontroluje ZP u poskytovatelů zdravotní péče, při kterých se zaměřuje zejména na vedení a uchování evidence a dokumentace ZP, např. na záznamy o provádění údržeb a oprav, záznamy o instruktážích, periodických kontrolách a nežádoucích příhodách.“ [69]

„Ministerstvo může, z vlastní iniciativy nebo z podnětu SÚKLu, Státního úřadu pro jadernou bezpečnost, Českého metrologického institutu, České obchodní Inspekce, autorizovaných osob, a akreditovaných osob zakázat nebo omezit používání při poskytování zdravotní péče těch zdravotnických prostředků, které byly „řádně uvedené“ do provozu a jsou v souladu se zákonem udržované a používané, a přesto, „mohou nepříznivě ovlivnit zdraví nebo bezpečnost uživatelů či dalších osob.“ [60]

„Ministerstvo může v případě vážného ohrožení lidského života nebo zdraví, a není-li na trhu odpovídající zdravotnický prostředek splňující požadavky zvláštních právních předpisů, výjimečně povolit na žádost poskytovatele použití zdravotnického prostředku, který nesplňuje požadavky stanovené zvláštními právními předpisy. ...“ [60]

## 2.1 Základní pojmy v oblasti zdravotnických prostředků

Analýza rizika (*risk analysis*) – systematické využití dostupných informací k identifikaci nebezpečí a odhadu rizika.

Autorizovaná osoba (NB) – notifikované orgány, které se podílely na posuzování shody výrobku a udělení CE značky.

Čistý prostor je prostor s definovanou kontrolou prostředí z pohledu částicové i mikrobiologické kontaminace, který je konstruován a používán způsobem, který omezuje možnost zanesení, vzniku a udržování kontaminace v tomto prostoru.

Externí validace – posouzení výrobku externím posuzovatelem a pracovištěm oprávněným k provádění posouzení a kategorizaci zdravotnických prostředků. Konkrétní externí posuzovatel je součástí vývojových etap Dílčího plánu vývoje – inovací. Součástí externí validace je výsledek klinického hodnocení nebo klinických zkoušek (výsledek validace).

Informativní upozornění – upozornění vydané firmou dodatečně k dodávce výrobku, aby poskytla doplňující informace a/nebo rady, jaké opatření se má přijmout při používání výrobku, modifikování výrobku, vrácení výrobku firmě či zničení výrobku.

Kalibrace je sada operací, které za specifikovaných podmínek ustanoví vztah mezi hodnotou indikovanou měřidlem nebo měřícím systémem, nebo hodnotou získanou měřením materiálu a odpovídající známou hodnotou etalonu nebo referenčního materiálu.

Karanténa – rozumí se stav materiálů, součástí, obalů, obchodních položek, majetku zákazníka a výrobků uložených odděleně a označených tak, aby bylo patrné, že jsou právě ve stádiu kontroly a čeká se na rozhodnutí o jejich vhodnosti pro další zpracování nebo dodávání.

Klinické hodnocení a klinické zkoušky – výrobek musí být vhodný pro použití při poskytování zdravotní péče, vhodnost výrobku pro určený účel použití musí být ověřena jeho klinickým hodnocením nebo klinickými zkouškami s výjimkou výrobku in vitro a výrobku uvedeného na trh v členských státech Evropských společenství a označeného značkou shody CE.

Klinické hodnocení výrobku – jeho odborné hodnocení zkoušejícím podle dostupné odborné literatury, technické dokumentace a dalších písemností pro ověření jeho bezpečnosti pro používání při poskytování zdravotní péče a dodržení jeho určeného účelu použití daného firmou. Pokud jsou předem v potřebném rozsahu dostatečně a věrohodně dokumentované klinické údaje a zkušenosti týkající se výrobku, je postačující klinické hodnocení.

Klinické zkoušky výrobku – jeho systematické testování při dodržení určeného účelu použití v podmínkách stanovených firmou prováděním zkoušejícím podle předem vypracovaného plánu klinických zkoušek, které spočívají v jeho aplikaci u fyzických osob.

Kompetentní autorita (CB) – příslušný orgán státu, kde k nežádoucí příhodě došlo nebo kde byla implantace provedena. Jedná se o ministerstvo zdravotnictví nebo instituce jimi pověřené.

Kontrolovaný prostor je prostor konstruovaný a provozovaný způsobem, usilujícím o kontrolu vnášení potenciální kontaminace (dodávka vzduchu přibližujícího se třídě čistoty D může být vhodná). Jako minimální opatření má být prostor udržován v podtlaku k prostorám v bezprostředním okolí a má umožňovat účinné odstraňování malých množství kontaminace ze vzduchu.

Koordinující autorita – dohodnutá kompetentní autorita, která bude koordinovat řízení nežádoucích příhod (pro případ, kdy k nežádoucím příhodám došlo ve více zemích).

Majetek zákazníka (MZ) – materiály, součásti, popř. obaly (např. štítky a návody k výrobku), které si zákazník může pro realizaci svého požadavku individuálně na základě Objednávky, popř. Kupní smlouvy dodávat. Majetek zákazníka může být i jako:

1) duševní vlastnictví – výrobní postup, návod, nápad – způsob řešení, program (např. k CNC),

2) důvěrné zdravotní informace – jméno pacienta, diagnóza.

Medical device vigilance system – systém zaznamenávání, oznamování a vyhodnocování nežádoucích příhod.

Meziprodukt je částečně zpracovaný materiál, který ještě musí projít dalšími výrobními stupni, předtím, než se stane výrobkem.

Nežádoucí příhodou

- 1) jakékoliv selhání nebo zhoršení charakteristik, popřípadě účinnosti zdravotnického prostředku, anebo nepřesnost v označení zdravotnického prostředku, popřípadě v návodu k jeho použití, které mohou nebo by mohly vést k úmrtí uživatele nebo jiné fyzické osoby anebo k vážnému zhoršení jejich zdravotního stavu,
- 2) technický nebo zdravotní důvod, který souvisí s charakteristikami nebo účinností zdravotnického prostředku a vede z důvodů uvedených v bodu 1 k systematickému stahování zdravotnického prostředku stejného typu z trhu.

Obalový materiál je jakýkoliv materiál použitý k balení léčivých přípravků / zdravotnických prostředků, vyjma vnějších obalů určených k přepravě. Obalové materiály se člení na primární a sekundární, podle toho, zda jsou, nebo nejsou v přímém styku s produktem.

Ověřování – objektivní důkazy, že specifikované výstupy návrhu a vývoje plní jeho vstupní požadavky. O uvedených činnostech se musí vést záznamy.

Poskytovatel – osoba, která je oprávněna poskytovat zdravotní péči.

Po-výrobní dozor (Post Marketing Surveillance) – PMS je systém sledování vlastností výrobků výrobcem (např. bezpečnost, jakost, účinnost, určený účel použití, reakce na nový výrobek, zpětná vazba od zákazníků, nežádoucí příhody) v po-výrobních fázích, dle postupu stanoveného výrobcem.

Propust je uzavřený prostor se dvěma nebo více dveřmi, vložený mezi dvě nebo více místností (např. s odlišnou třídou čistoty) z důvodu řízeného proudění vzduchu mezi těmito místnostmi, pokud je do nich třeba vstupovat. Propusti jsou řešeny a užívány buď pro osoby, nebo pro materiály.

Přezkoumání – systematická činnost k poskytnutí objektivních důkazů, že specifikované výsledky návrhu a vývoje plní požadavky, a k identifikování problémů a navrhování opatření. O uvedených činnostech se musí vést záznamy.

Sdělení zákazníka – pojem, který je uplatňován jen pro statut doporučení, připomínky, nespokojenosti, nemá statut (stížnosti) reklamace.

Sterilita je nepřítomnost živých organizmů. Podmínky zkoušky sterility jsou uvedeny v Evropském lékopisu.

Systém řízený počítačem je systém, který zahrnuje vstup dat, jejich elektronické zpracování a výstup informací, které slouží jako záznam nebo k automatickému řízení procesu.

Určený účel použití – takové použití, pro které je zdravotnický prostředek určen výrobcem.

Uvedením na trh okamžik, kdy zdravotnický prostředek, který není určen pro klinické hodnocení nebo pro klinické zkoušky, přechází poprvé úplatně nebo bezúplatně z fáze výroby nebo dovozu do fáze distribuce jako zboží určené k prodeji, bez ohledu na to, zda je nový nebo plně obnovený,

Uživatel – pacient, poskytovatel, popřípadě další osoby, které používají zdravotnický prostředek k určenému účelu použití.

Validace – potvrzení prostřednictvím objektivního důkazu, že výsledný výrobek je způsobilý plnit požadavky specifikovaného nebo zamýšleného použití, validace má být dokončena před dodáním výrobku či jeho uplatněním. O uvedených činnostech se musí vést záznamy.

Vedlejší účinky – nežádoucí průvodní jevy, které jsou zaznamenány při nebo po použití zdravotnického prostředku v souladu s jeho určeným účelem použití.

Vyrábět na zakázku – zdravotnický prostředek zhotovený individuálně podle lékařského předpisu, kterým lékař vydává individuální návrh charakteristik zdravotnického prostředku určeného pouze k použití jmenovanou fyzickou osobou.

Vyrábět pro účely klinických zkoušek – zdravotnický prostředek určený výrobcem ke klinickému hodnocení nebo klinickým zkouškám prováděným klinickým výzkumným pracovníkem nebo jinou kvalifikovanou fyzickou osobou k provádění klinického hodnocení nebo klinických zkoušek.

Výrobce – osoba, která navrhuje, vyrábí, balí a označuje zdravotnický prostředek a odpovídá za tyto činnosti před jeho uvedením na trh prováděným pod svým jménem a příjmením, firmou nebo názvem, bez ohledu na to, zda tyto činnosti provádí sama nebo v jejím zastoupení třetí osoba, která je výrobcem písemně pověřena k jednání za něj se zřetelem na požadavky vyplývající pro výrobce z tohoto zákona a ze zvláštních právních předpisů.

Vzájemné ovlivňování – nežádoucí vliv, který mají zdravotnické prostředky na sebe navzájem nebo zdravotnický prostředek a jiné předměty nebo zdravotnický prostředek a léčiva, a to při použití, které odpovídá určenému účelu použití.

Zdravotnickým prostředkem se míní nástroj, přístroj, pomůcka, zařízení, materiál nebo jiný předmět anebo výrobek používaný samostatně nebo v kombinaci, včetně potřebného programového vybavení; který je: výrobcem nebo dovozcem určen pro použití u člověka pro účely

- a) diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění nemoci
- b) diagnózy, monitorování, léčby, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení,
- c) vyšetřování, náhrady anebo modifikace anatomické struktury či fyziologického procesu,
- d) kontroly početí,

a který nedosahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském organismu nebo na jeho povrchu farmakologickým nebo imunologickým účinkům nebo ovlivněním metabolismu, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena. [60]

Zakázkový zdravotnický prostředek je ZP zhotovený individuálně podle lékařského předpisu, kterým lékař vydává individuální návrh charakteristik zdravotnického prostředku určeného pouze k použití jmenovanou fyzickou osobou

Životnost výrobku – (product life) – doba, po kterou je nutné garantovat plnění účelu použití a bezpečnost výrobku.

## **2.2 Požadavky na výrobce zdravotnických prostředků – certifikace systému kvality, certifikace výrobků, ověřování systémů, zlepšování**

Uplatňovaný systém jakosti/kvality, jak uvádí nařízení vlády 336/2004 Sb., 154/2004 Sb. a 453/2004 Sb., musí zajistit, že ZP odpovídají dle zařazení danému ustanovení nařízení, a to v každém stadiu od jejich návrhu až po jejich výstupní kontrolu a po-výrobní/poprodejní dozor. Tyto požadavky byly ještě v průběhu doby zpřísněny změnami provedenými pozdějšími změnami nařízení vlády, které zapracovávají změny požadavků příslušných směrnic Evropského parlamentu a Rady ve znění pozdějších předpisů.

Výrobce musí zajistit pro navrhování, výrobu a výstupní kontrolu uplatnění schváleného systému jakosti/kvality a podléhá doзору podle bodů daného nařízení vlády a přílohy. Cílem dozoru je zajistit, aby výrobce náležitě plnil závazky vyplývající ze schváleného systému jakosti/kvality. Výrobce zmocňuje notifikovanou osobu k provádění nezbytných kontrol a poskytuje jí příslušné informace.

Všichni výrobci ZP musí dodržovat systémy kvality a u jejich výrobců musí být provedeno posouzení shody. Na základě toho výrobce opatřuje ZP označením CE a vypracuje písemné prohlášení o shodě (pro 1 nebo více vyrobených ZP jasně identifikovaných), v němž zaručuje a prohlašuje, že příslušné

ZP vyhovují ustanovením, která se na ně vztahují z daného nařízení, a je povinen toto prohlášení uchovávat. Výrobce se zavazuje, že zavede a bude aktualizovat systematický postup vyhodnocování zkušeností získaných s vyrobenými ZP a vhodným způsobem zavádět nezbytná nápravná opatření. Součástí tohoto závazku je povinnost výrobce oznámit ústavu nežádoucí příhody podle zákona o ZP, jakmile se o nich dozví.

ZP jsou zařazovány do tříd dle klasifikačních pravidel přílohy č. 9 nařízení vlády č. 336/2004 Sb. v platném znění (netýká se diagnostických zdravotnických prostředků in vitro). Čím vyšší třída ZP, tím vyšší nároky na zdravotnický prostředek.

### **2.2.1 Požadavky dalších předpisů pro zdravotnické prostředky**

Kromě norem pro systémy kvality, evropských směrnic a legislativních předpisů České republiky (případně jiného státu, kde probíhá výroba), samostatnou velmi obsáhlou kapitolu tvoří harmonizované normy, které stanovují požadavky na materiály, testování, balení, rizika, sterilizaci a další.

#### **2.2.1.1 Harmonizované normy**

ČSN se stává harmonizovanou českou technickou normou, přejímá-li plně požadavky stanovené evropskou normou nebo harmonizačním dokumentem, jež uznaly orgány Evropského společenství jako harmonizovanou evropskou normu, nebo evropskou normu, která byla jako harmonizovaná evropská norma stanovena v souladu s právem Evropských společenství společnou dohodou notifikovaných osob.

Pro specifikaci technických požadavků na výrobky, vyplývajících z nařízení vlády nebo jiného příslušného technického předpisu, mohou příslušná ministerstva a jiné ústřední správní úřady, jejichž působnosti se příslušná oblast týká, určit české technické normy, další technické normy nebo technické dokumenty mezinárodních, popřípadě zahraničních organizací, nebo jiné technické dokumenty, obsahující podrobnější technické požadavky (určené normy).

V právních předpisech a nařízeních vlády ČR je pak na tyto normy odkazováno. Používání těchto norem uživateli zaručuje naplnění požadavků legislativy ČR a tedy i jednodušší a kvalifikovanější uplatnění na trhu. Harmonizované a určené normy tvoří cca 1/6 všech v současné době platných ČSN.

Přehled harmonizovaných norem ČSN podle nařízení vlády, ke kterému se vztahují, je na stránkách Úřadu pro normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví – Informační portál – předpisy a normy – Stanovené výrobky podle zákona č. 22/1997 Sb. – harmonizovaná oblast – přehled předpisů a harmonizovaných norem – předpisy a technické normy týkající se uvádění výrobků na trh.

Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví podle § 4a zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky, v platném znění oznamuje ve Věstníku ÚNMZ harmonizované české technické normy a určené normy, jejich změny nebo zrušení. Současně uvádí technický předpis, k němuž se tyto normy vztahují.“ [70]

Pokud neexistuje pro oblast, kterou potřebujeme řešit, předpis či norma, přebíráme normu z „příbuzného“ oboru, kde je tato problematika rozpracována. Postupy je nezbytné zapracovat do vnitřních firemních předpisů, jejichž zpracování a dodržování je předmětem certifikace systému kvality.

### **2.3 ČSN EN ISO 13485 Zdravotnické prostředky – Systémy managementu jakosti**

Základní normou pro systém kvality pro výrobce ZP je norma ČSN EN ISO 13485:2003, která je od roku 2003 samostatnou komplexní normou pro řešení systémů kvality pro ZP. „Tato evropská norma byla vypracována na základě mandátu uděleného CEN Evropskou komisí Evropským sdružením volného obchodu a je jedním ze způsobů zajištění shody se základními požadavky“ [20]

směrnic nového přístupu 90/385/EHS, 93/42/EHS a 98/79/ES. Na výrobek (výrobky), který je (které jsou) předmětem této normy, se mohou vztahovat další požadavky a další směrnice EU.

Norma uvádí: „Existuje široký rozsah zdravotnických prostředků a některé ze zvláštních požadavků této mezinárodní normy se vztahují pouze na vybrané skupiny zdravotnických prostředků. Tyto skupiny jsou stanoveny v kapitole 3.“ [20]

Jakákoliv činnost, která přijímá vstupy a převádí je na výstupy, je považována za proces. [20] Přestože se jedná o samostatnou normu, je postavena na základě ISO 9001. [20]

Základním cílem mezinárodní normy ČSN EN ISO 13485 je „podporovat požadavky harmonizovaných předpisů pro zdravotnické prostředky v oblasti systému managementu jakosti.

Výsledkem je zakomponování některých zvláštních požadavků pro zdravotnické prostředky a vyloučení těch požadavků ISO 9001, které nejsou vhodné jako požadavky předpisů.

### **Aplikace**

Všechny požadavky mezinárodní normy ISO 13485 jsou specifické pro organizace dodávající zdravotnické prostředky, nezávisle na typu a velikosti organizace. Jestliže požadavky předpisů dovolují vyloučení řízení návrhu a vývoj (viz 7.3), může to být použito jako oprávnění k vyloučení ze systému managementu jakosti. Tyto předpisy mohou poskytovat alternativní uspořádání, které musí být zahrnuto do systému managementu jakosti.

Odpovědností organizace je zajistit, aby tvrzení o shodě s touto mezinárodní normou zahrnovalo vyloučení řízení návrhu a vývoje [viz 4.2.2 a) a 7.3].

Jestliže nejsou některé požadavky kapitoly 7 této mezinárodní normy aplikovatelné na systém managementu jakosti vzhledem k charakteru zdravotnického(ých) prostředku(ů), nemusí organizace tyto požadavky do svého systému managementu jakosti zahrnout [4.2.2a)].

Procesy požadované touto mezinárodní normou, které jsou aplikovatelné na zdravotnické prostředky, ale které nejsou organizací prováděny, jsou zahrnuty do její odpovědnosti a musí být vzaty do úvahy v systému managementu jakosti organizace [4.1 a)].

Celou normou se nese požadavek, že „organizace musí vytvořit, dokumentovat, uplatňovat a udržovat systém managementu jakosti a udržovat jeho efektivnost podle požadavků této mezinárodní normy“ [20]. Věda a technika jde rychle kupředu, ale i v současnosti, kdy některé vědecké postupy dosud nebyly vyvinuty, musí zdravotnické prostředky být v první řadě bezpečné a efektivní v závislosti na současných předpisech, dostupných znalostech a technikách vědy a výzkumu.

Obdobně se celou normou nese i požadavek na **plnění předpisů** a plnění požadavků zákazníka. Nelze plnit požadavky zákazníka při nedodržení požadavků předpisů!

Další rozšíření požadavků je v dokumentaci, která musí zahrnovat jakékoliv jiné dokumenty specifikované v národních nebo regionálních předpisech.

„V případě, že je v této mezinárodní normě specifikováno, že má být požadavek, postup, činnost nebo zvláštní opatření „dokumentováno“, musí být toto navíc uplatněno a udržováno.

Organizace musí pro každý typ nebo model zdravotnického prostředku vytvořit a udržovat soubor obsahující nebo identifikující dokumenty, které určují specifikace produktu a požadavky systému managementu jakosti (viz 4.2.3).

Tyto dokumenty musí definovat/stanovovat celý proces výroby, a pokud je to nutné, i procesy instalace a servisu.“

„Důvod pro rozdíly: text 4.2.1 z ISO 13485 obsahuje všechny požadavky odpovídajících článků ISO 9001 a navíc obecné údaje týkající se předpisů, které mohou obsahovat požadavky na dokumentaci a specifické požadavky na soubory obsahující specifikované dokumenty pro každý typ/model zdravotnického prostředku. Dále text obsahuje požadavky na dokumentaci pro činnosti a zvláštní dohody. Výsledný text je konzistentní s cílem zohledňovat současné předpisy a podporovat požadavky harmonizovaných předpisů na zdravotnické prostředky ve světě.“

„Příručka jakosti“ výrobce zdravotnických prostředků „musí vymezit strukturu užívané dokumentace v systému managementu jakosti.“ [20]

**Řízení dokumentů** – přezkoumávání a schvalování dokumentů z hlediska jejich přiměřenosti před jejich vydáním musí provádět odpovědná osoba nebo osoba s přístupem k rozhodujícím podkladům. Do minimální doby uchovávání zastaralých dokumentů zde do normy vstupuje požadavek nařízení vlády 336/2004 Sb. (ve znění NV 245/2009 Sb.), kdy dle těchto dokumentů stanovuje firma jejich dobu uchovávání – u neimplantabilních zdravotnických prostředků minimálně 5 let, u implantabilních minimálně 15 let. Obdobné podmínky platí i pro záznamy.

V normě zmiňované požadavky předpisů se týkají pouze bezpečnosti a funkčnosti zdravotnického prostředku odrážející požadavky nových harmonizovaných předpisů s cílem, aby byly vyráběny bezpečné a efektivní produkty.

**Politika kvality** musí poskytovat rámec pro stanovení přezkoumání cílů kvality.

Vrcholové vedení firmy musí zajistit nezávislost zaměstnanců, kteří provádějí ověřování práce ovlivňující kvalitu, a zajistit jejich pravomoci k vykonávání činností.

**Představitel managementu** pro jakost má mimo jiné též povinnost podporovat vědomí závažnosti požadavků předpisů a zákazníků v celé organizaci – zde jsou oproti ISO 9001 zdůrazněny požadavky předpisů.

Vstupy pro přezkoumání jsou rozšířeny o informace nových nebo revidovaných požadavků předpisů. Výstupy z přezkoumání se musí vztahovat opět ke zlepšování potřebnému k udržování efektivnosti systému managementu kvality a jeho procesům.

Rozšířené požadavky normy jsou v oblasti infrastruktury, kdy

- a) „Organizace musí vytvořit dokumentované požadavky na údržbu, včetně intervalů údržby, pokud by tyto činnosti nebo jejich absence mohly mít vliv na jakost produktu. Musí se udržovat záznamy o provedené údržbě.“ [viz 6.3]
- b) „Pokud mohou podmínky pracovního prostředí negativně ovlivnit jakost produktu, musí organizace vytvořit dokumentované požadavky na podmínky pracovního prostředí a dokumentované postupy nebo pracovní instrukce pro monitorování a řízení těchto podmínek pracovního prostředí (viz 7.5.1.2.1).
- c) Organizace musí zajistit, aby všichni zaměstnanci, kteří mají dočasně pracovat ve zvláštních podmínkách prostředí pracovního prostředí, měli příslušné/y školení/výcvik nebo pracovali pod dohledem osoby s příslušným školením/výcvikem [viz 6.2.2 b)].
- d) Přichází-li to úvahu, musí se stanovit a dokumentovat zvláštní opatření pro manipulaci s kontaminovaným nebo potenciálně kontaminovaným produktem, aby se zabránilo kontaminaci jiného produktu, pracovního prostředí nebo zaměstnanců (viz 7.5.3.1).“ [20]

„Organizace musí vytvořit dokumentované požadavky managementu rizik během realizace produktu. O provedeném managementu rizik musí být udržovány záznamy (viz 4.2.4).

**POZNÁMKA 1** Dokument, ve kterém jsou specifikovány procesy systému managementu jakosti (včetně procesů realizace produktu) a zdroje, které se musí použít pro specifický produkt, projekt nebo smlouvu, se může nazývat plán jakosti.

**POZNÁMKA 2** Organizace může také aplikovat požadavky uvedené 7.3 na rozvoj procesů realizace produktu.

**POZNÁMKA 3** Návod pro management rizik je uveden v ISO 14971.

Důvod pro rozdíly: důvodem pro rozdílnost je, aby výsledný text byl shodný s předmětem odrážejícím současné předpisy a podporující harmonizaci nových předpisů zdravotnických prostředků ve světě. Management rizika je klíčovou činností, která určuje povahu a množství činnosti v mnoha oblastech, které jsou zahrnuty do systému managementu jakosti organizací zabývajících se zdravotnickými prostředky.“ [20]

**Při přezkoumání požadavků na produkt** je nezbytné stanovení a dokumentování požadavků na produkt.

**Komunikace se zákazníkem** se rozšiřuje o informativní upozornění (článek 8.5.1 normy).

Při **plánování návrhu a vývoje** „organizace musí vytvořit dokumentované postupy pro návrh a vývoj a v průběhu provádět přezkoumávání, ověřování, validaci a činnosti přechodu z jedné fáze do další, které jsou vhodné pro každou etapu návrhu a vývoje. Výstup z plánování musí být



dokumentován a aktualizován, pokud je to vhodné, stejně jako průběh návrhu a vývoje.“ [20] Ve vstupech je zdůrazněn požadavek na bezpečnost podle zamýšleného použití a hlavně výstupy z managementu rizik. Požadavky musí být úplné, jednoznačné a nesmějí být navzájem v rozporu. Záznamy z výstupů návrhu a vývoje musí být udržovány a mohou zahrnovat specifikace, výrobní postupy, konstrukční výkresy, a technické nebo prvotní záznamy z výzkumu. Přezkoumání se musí účastnit pracovníci pracovišť, kterých se týkají jednotlivé etapy, a další odborní zaměstnanci. Vždy se o přezkoumání a o všech nezbytných opatřeních musí udržovat záznamy.

**Validace produktu** musí být vždy dokončena před jeho dodáním či uplatněním, musí se provádět v souladu s plánovanými činnostmi, aby bylo zaručeno, že výsledný produkt je způsobilý plnit požadavky specifikovaného nebo předpokládaného použití. Jako součást návrhu a vývoje musí organizace provést klinické hodnocení a/nebo klinické hodnocení funkčnosti zdravotnického prostředku (klinické zkoušky) v souladu s požadavky národních předpisů.

Pro **nakupování** „organizace musí vytvořit dokumentované postupy k zajištění souladu nakupovaného produktu se specifikovanými požadavky na nakupování. Typ a rozsah řízení aplikovaného na dodavatele a na nakupovaný produkt musí být závislé na vlivu nakupovaného produktu na následnou realizaci produktu nebo na konečný produkt.“ [20] Znamená to, že firma může mít i několik skupin požadavků na materiál a dodavatele, podle toho, kam se daný materiál uplatní – zda se jedná o materiál, který bude implantován, materiál, který bude sloužit k ochraně produktu, či materiál, který nepříjde při výrobě s výrobkem do styku.

„Organizace musí v rozsahu požadovaném na sledovatelnost podle 7.5.3.2 udržovat příslušné informace o nakupování, např. dokumenty (viz 4.2.3) a záznamy (viz 4.2.4).“ [18] Totéž se týká záznamů z ověřování.

Při řízení výroby a poskytování služeb je rozšířeným požadavkem normy „dostupnost dokumentovaných postupů, dokumentovaných požadavků pracovních instrukcí a referenčních materiálů a postupů měření, pokud jsou nezbytné“, dále „uplatňování stanovených postupů na označování štítkem a balení. Organizace musí vytvořit a udržovat záznam (viz 4.2.4) o každé dávce zdravotnických prostředků, kterým se zajišťuje sledovatelnost v rozsahu specifikovaném v 7.5.3 a který identifikuje vyrobené množství a množství uvolněné k distribuci. Záznam o této dávce se musí ověřit a schválit. Dávkou může být i jediný zdravotnický prostředek.“ [20]

Výroba a poskytování služeb je rozšířeno o dva nové články **specifických požadavků** –

„7.5.1.2.1 **Čistota produktu a řízení kontaminace** – Organizace musí vytvořit dokumentované požadavky na čistotu produktu, jestliže

- a) organizace produkt před sterilizací a/nebo před jeho použitím čistí, nebo
- b) je produkt dodáván jako nesterilní a má být před sterilizací a/nebo před jeho použitím podroben procesu čištění nebo
- c) je produkt dodáván k použití jako nesterilní a jeho čistota je při použití významná, nebo
- d) procesní látky se musí během výroby z produktu odstranit.

Jestliže je produkt čištěn v souladu s odstavcem a) nebo b), požadavky obsažené v 6.4 a) a 6.4 b) se nevztahují na procesy předcházející procesu čištění.

7.5.1.2.2 **Činnosti při instalaci** – Přichází-li to v úvahu, musí organizace vytvořit dokumentované požadavky, které obsahují přijímací kritéria pro instalaci a ověření instalace zdravotnického prostředku.

Jestliže vzájemně odsouhlasené požadavky zákazníka umožňují, aby instalaci mohl provést někdo jiný než organizace nebo její zplnomocněný zástupce, musí organizace poskytnout dokumentované požadavky pro instalaci a ověřování.

Organizace nebo její zplnomocněný zástupce musí udržovat záznamy o jím provedené instalaci a ověřování (viz 4.2.4).

7.5.1.2.3 **Činnosti při servisu** – Jestliže servis je specifikovaný požadavek, potom organizace musí vypracovat dokumentované postupy, pracovní instrukce a referenční materiály a referenční postupy měření, jako nezbytné, pro provádění servisních činností a ověření, zda jsou splněny specifikované

požadavky. Záznamy ze servisních činností provedené organizací musí být udržovány (viz 4.2.4). Servis může zahrnovat například opravu a údržbu.

**7.5.1.3 Zvláštní požadavky na sterilní zdravotnické prostředky** – Organizace musí udržovat záznamy parametrů procesu sterilizace, které byly použity pro každou sterilizační dávku (viz 4.2.4). Záznamy vztahující se ke sterilizaci musí být sledovatelné ke každé dávce ZP (viz 7.5.1.1).

#### **7.5.2 Validace procesů výroby a poskytování služeb**

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy pro validaci aplikace počítačového softwaru (a změny tohoto softwaru a/nebo jeho aplikace) použitého ve výrobě a při servisních zásazích, které mají vliv na schopnost produktu plnit specifikované požadavky. Aplikace tohoto softwaru musí být validovány před prvním použitím. Záznamy validace musí být udržovány (viz 4.2.4).

##### **7.5.2.2. Zvláštní požadavky na sterilní zdravotnické prostředky**

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy na validaci procesu sterilizace. Proces sterilizace musí být validován před prvním použitím. Záznamy o výsledcích validace každého sterilizačního procesu musí být udržovány (viz 4.2.4).“ [20]

„7.5.3.1 **Identifikace** – Organizace musí identifikovat produkt během jeho výroby vhodnými prostředky a musí pro tuto identifikaci vytvořit dokumentované postupy.

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy, které zajistí, že vrácené ZP do organizace jsou identifikovány a odlišeny od shodného produktu. [6.4 d]

Organizace musí identifikovat stav produktu s ohledem na požadavky na monitorování a měření.

##### **7.5.3.2 Sledovatelnost**

**7.5.3.2.1 Všeobecně** – Organizace musí vytvořit dokumentované postupy pro sledovatelnost. V těchto postupech musí být stanoven rozsah sledovatelnosti produktu a požadované záznamy (viz 4.2.4, 8.3 a 8.5).

V případě, že je požadována sledovatelnost, musí organizace řídit a zaznamenat jednoznačnou identifikaci produktu (viz 4.2.4).“

##### **7.5.3.2.2 Zvláštní požadavky pro aktivní zdravotnické prostředky a implantabilní zdravotnické prostředky**

Do záznamů požadovaných pro sledovatelnost musí organizace zahrnout záznamy od všech použitých částí materiálů a záznamy o podmínkách pracovního prostředí, jestliže by mohly způsobit, že zdravotnický prostředek nesplní specifické požadavky.

Organizace musí vyžadovat, aby její zástupci nebo distributoři udržovali záznamy o distribuci zdravotnických prostředků s ohledem na sledovatelnost a aby tyto záznamy byly dostupné pro kontrolu. ...“

**7.5.3.3 Status identifikace** – Organizace musí identifikovat stav produktu s ohledem na požadavky na monitorování a měření. Identifikace stavu produktu musí být udržována během výroby, skladování, instalace a servisu produktu, aby bylo zajištěno, že pouze produkt, který prošel požadovanými kontrolami a zkouškami (nebo který byl uvolněn na schválenou výjimku), je vyexpedován, používán nebo instalován.“ [20]

**7.5.4 Majetek zákazníka** – může zahrnovat i duševní vlastnictví nebo důvěrné zdravotní informace. Může jím být doprovodná dokumentace (návod k použití, štítek výrobku), materiál, součást, ... – firma musí stanovit odpovědnost za činnosti spojené s řízením tohoto vlastnictví podle konkrétní situace a v případě potřeby vypracuje zvláštní opatření ve formě dokumentu – v rámci vhodného začlenění dle struktury dokumentů (např. návodka, operační list, výrobní postup).

„7.5.5 **Ochrana produktu** – Organizace musí vytvořit dokumentované postupy nebo dokumentované pracovní instrukce pro zachování shody produktu v průběhu interního zpracování a dodání do předpokládaného místa určení. Toto zachování shody musí zahrnovat identifikaci, manipulaci, balení, skladování a ochranu. Zachování shody platí i pro základní části produktu.

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy nebo dokumentované pracovní instrukce pro řízení produktu s omezenou skladovatelností nebo vyžadující zvláštní skladovací podmínky. Tyto zvláštní skladovací podmínky musí být řízeny (viz 4.2.4).“ [20]

**7.6 Řízení monitorovacích a měřicích zařízení** – „organizace musí vytvořit dokumentované postupy k zajištění, že monitorování a měření může být a je prováděno způsobem, který je v souladu s požadavky na monitorování a měření.“ [20]

**8.2.1 Zpětná vazba** – organizace musí monitorovat informace o splnění požadavků zákazníka organizací. Musí stanovit dokumentovaný postup zpětné vazby, získávání a používání těchto informací tak, aby poskytoval včasné upozornění na problém s jakostí pro vstup do procesů opatření k nápravě a preventivní opatření.

„Jestliže národní nebo regionální předpisy požadují, aby organizace získávala poznatky z povýrobní fáze, přezkoumání těchto poznatků musí být součástí systému zpětné vazby (viz 8.5.1).“ [20]

#### **„8.2.4 Monitorování a měření produktu**

Organizace musí monitorovat a měřit charakteristiky produktu, aby si ověřila, zda byly požadavky na produkt splněny. To se musí provádět ve vhodných etapách procesu realizace produktu podle plánovaných činností (viz 7.1) a dokumentovaných postupů (viz 7.5.11).

Musí se udržovat důkazy o shodě s přijímacími kritérii. V záznamech musí být uvedena(y) osoba (osoby) schvalující uvolnění produktu (viz 4.2.4).

Uvolnění produktu a dodání služby nesmí pokračovat, dokud nejsou uspokojivě dokončeny plánované činnosti (viz 7.1).“ [20]

#### **8.2.4.2 Zvláštní požadavky na aktivní implantabilní ZP a implantabilní ZP**

Organizace musí zaznamenat (viz 4.2.4) totožnost zaměstnance, který provádí jakoukoli kontrolu nebo zkoušení.“ [20]

### **8.3 Řízení neshodného produktu**

„Organizace musí zajistit, aby byl neshodný produkt přijat pouze na základě udělení výjimky, jestliže jsou splněny požadavky předpisů. Záznamy O totožnosti osoby(osob) schvalující(ch) výjimku se musí udržovat (viz 4.2.4).

Je-li nutno produkt přepracovat (jednou nebo vícekrát), musí organizace dokumentovat jeho přepracování v pracovní instrukci, která se musí podrobit stejné autorizaci a schvalovacímu postupu jako původní pracovní instrukce. Před autorizací a schválením pracovní instrukce se musí určit a dokumentovat jakýkoli nepříznivý vliv přepracování na produkt (viz 4.2.3 a 7.5.1).“ [20]

**8.4 Analýza údajů** – pro prokázání vhodnosti a efektivnosti QMS a aby se vyhodnotilo, zda lze uskutečňovat neustálé zlepšování efektivnosti QMS, musí mít organizace dokumentovaný postup pro určování, shromažďování a analyzování vhodných údajů. Oproti spokojenosti zákazníka v ISO 9001 je v této normě zahrnuta zpětná vazba. Nezbytné je udržování záznamů výsledků analýz.

### **8.5 Zlepšování**

„Organizace musí identifikovat a provádět všechny změny nezbytné pro zajištění a udržování neustálé efektivnosti systému managementu jakosti, a to využíváním politiky jakosti, cílů jakosti, a výsledků auditů, analýzy údajů, opatření k nápravě, preventivních opatření a přezkoumání managementu.

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy pro vydávání a uplatňování informativních upozornění. Musí být možné tyto postupy kdykoli zavést.

Musí být udržovány záznamy o prošetřování všech stížností zákazníků (viz 4.2.4). Jestliže se prošetřováním zjistí, že se na stížnosti zákazníka podílejí činnosti mimo organizaci, musí se mezi dotýčenými organizacemi vyměnit příslušné informace (viz 4.1).

Nenásleduje-li po jakékoli stížnosti zákazníka opatření k nápravě a/nebo preventivní opatření, musí být důvod autorizován (viz 5.5.1) a zaznamenán (viz 4.2.4).

Jestliže národní nebo regionální předpisy požadují oznamování nežádoucích příhod splňujících specifikovaná ohlašovací kritéria, musí organizace vytvořit dokumentované postupy pro takováto oznámení oprávněným orgánům.“ [20]

**8.5.2 Opatření k nápravě** – při řešení opatření k nápravě se postupy rozšiřují o aktualizaci dokumentace, kde je to vhodné, zohlednění všech záznamů z vyšetřování a po přezkoumání opatření i zhodnocení jeho efektivnosti.

8.5.3 Preventivní opatření – zde se též provádí zohlednění všech záznamů z vyšetřování a po přezkoumání opatření i zhodnocení jeho efektivity.

## 2.4 Nařízení vlády týkající se zdravotnických prostředků

Evropská Rada stanovila harmonizované postupy posuzování shody pro ZP, aby byla určena odpovědnost výrobců a oznámených subjektů v průběhu postupů posuzování shody v závislosti na typu konkrétních ZP. Pro zpřesnění údajů, které je odůvodněno povahou ověřování požadovaných pro ZP, byly vydány následující směrnice:

- směrnice rady 93/42/EHS týkající se zdravotnických prostředků,
- směrnice rady 90/385/EHS o sbližování právních předpisů členských států pro aktivní implantabilní zdravotnické prostředky,
- směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro,

kteřé členské státy Evropské unie musí převzít do svých národních předpisů.

V případech, kdy může být shoda prostředků stanovena na odpovědnost výrobce, musí být příslušné subjekty, zejména v mimořádných situacích, schopné spojit se s osobou odpovědnou za uvádění prostředků na trh usazenou ve Společenství, ať již se jedná o výrobce nebo o jinou osobu usazenou ve Společenství a určenou výrobcem pro tento účel.

Pro účely postupů posuzování shody je nezbytné rozdělit prostředky do tříd. Klasifikační pravidla jsou založena na míře zranitelnosti lidského těla s přihlédnutím k potenciálním rizikům souvisejícím s technickým návrhem a výrobou prostředků. Postupy posuzování shody lze

- u prostředků třídy I s ohledem na nízkou úroveň zranitelnosti takovými výrobky v zásadě provádět na výhradní odpovědnost výrobců;
- u prostředků třídy IIa by zásah oznámeného subjektu měl být povinný ve výrobní fázi;
- pro prostředky tříd IIb a III představující vysoké potenciální riziko vyžaduje kontrola návrhu i výroby prostředků oznámeným subjektem;
- třída III je vyhrazena pro nejkritičtější prostředky.

ZP by měly být opatřeny označením CE prokazujícím jejich shodu s ustanoveními těchto směrnic, aby jim byl umožněn volný pohyb ve Společenství a mohly být uváděny do provozu v souladu se svým určeným účelem.

Pro ZP jsou v České republice vydány nařízení vlády:

- nařízení vlády 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky
- nařízení vlády č. 154/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotní prostředky

Vláda podle § 22 zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů ..., vydala předcházející nařízení vlády, která v souladu s právem Evropských společenství stanoví

- a) technické požadavky na dané zdravotnické prostředky,
- b) podrobné technické specifikace.

## 2.5 Klasifikace zdravotnických prostředků

Nezbytné rozdělení ZP do tříd je prováděno dle nařízení vlády č. 336/2004 Sb., přílohy č. 9 Klasifikační pravidla. „ZP se zařazují podle míry rizika, kterou představuje jejich použití pro uživatele, popřípadě pro jinou fyzickou osobu, do tříd I, IIa, IIb a III; zařazování ZP do některé z těchto tříd se provádí podle pravidel uvedených v příloze č. 9 k tomuto nařízení.“ [38]

Definice Nařízení vlády 336/2004 Sb., přílohy č. 9 uvádí:

### Trvání

- „trvání přechodné“ znamená nepřetržité použití ZP po dobu kratší než 60 minut,
- „trvání krátkodobé“ znamená nepřetržité použití ZP po dobu kratší než 30 dnů,
- „trvání dlouhodobé“ znamená nepřetržité použití ZP po dobu delší než 30 dnů,

## **Invazivní prostředky**

- „tělní otvor“ znamená přirozený otvor v těle, včetně vnějšího povrchu oční bulvy, nebo trvalý, uměle vytvořený otvor,
- „invazivní ZP“ znamená ZP, který zcela nebo zčásti proniká do těla tělním otvorem nebo povrchem těla,
- „chirurgicky invazivní ZP“ znamená invazivní ZP, který proniká do těla jeho povrchem pomocí chirurgického zásahu nebo v souvislosti s ním.

Pro účely tohoto nařízení se na ZP, které nejsou vymezeny podle předchozí věty a které pronikají do těla jinak než vytvořeným otvorem, pohlíží jako na chirurgicky invazivní zdravotnické prostředky.

„**Implantabilní ZP**“ znamená ZP, který má být zcela zaveden do lidského těla nebo má nahradit epitelální povrch nebo povrch oka chirurgickým zákrokem, po němž má zůstat na místě; za implantabilní ZP se rovněž považuje zdravotnický prostředek, který má být chirurgickým zákrokem částečně zaveden do lidského těla a po zákroku v něm zůstat alespoň 30 dní,

„**Aktivní ZP**“ znamená ZP, jehož činnost závisí na zdroji elektrické nebo jiné energie, která není přímo vytvářena lidským tělem nebo gravitací a který působí prostřednictvím přeměny této energie. ZP určené k přenosu energie nebo látek mezi aktivním ZP a pacientem bez jakékoliv významné změny se za aktivní ZP nepovažují.

„**Centrální oběhový systém**“ znamená pro účely tohoto nařízení cévy: plicní tepny, věnčité (srdeční) tepny, vzestupná aorta, truncus brachiocephalicus (tepenný kmen pro pravou horní končetinu a hlavu), společná krkavice, vnější krkavice, vnitřní krkavice, mozkové tepny, srdeční žíly, plicní žíly, dolní dutá žíla, horní dutá žíla.

„**Centrální nervový systém**“ znamená pro účely tohoto nařízení mozek, mozkové pleny a páteřní míchu.

Klasifikační pravidla se řídí určeným účelem použití ZP.

Jestliže je ZP určen k použití v kombinaci s jiným ZP, uplatní se klasifikační pravidla pro každý ZP samostatně.

Příslušenství se klasifikuje samostatně (odděleně od ZP, se kterým se používá).

Programové vybavení, které řídí nebo ovlivňuje použití ZP, patří do stejné třídy jako tento ZP.

Není-li ZP určen výhradně nebo z principu k použití pro určitou část těla, posuzuje se a je klasifikován podle zásady nejkritičtějšího určeného účelu použití.

Platí-li pro klasifikaci ZP několik pravidel vycházejících z účinnosti tohoto prostředku a určeného účelu použití stanovených výrobcem, použijí se nejpřísnější pravidla ve vyšší klasifikační třídě. [38]

Pro názornost si můžeme uvést některá z pravidel zařazování ZP do tříd:

### **Pravidlo 4.**

„Neinvazivní ZP, které přicházejí do styku s poraněnou kůží, patří do:

- 1.4.1. třídy I, jestliže jsou určeny k použití jako mechanická překážka, ke kompresi nebo k absorpci výpotků,
- 1.4.2. třídy IIB, jestliže jsou určeny z principu k použití u ran, při kterých byla porušena dermis a mohou mít pouze sekundární terapeutický účinek,
- 1.4.3. třídy IIa v ostatních případech, včetně ZP z principu určených k ošetření mikroprostředí rány.“ [38]

Praktický příklad:	elastická bandáž	třída I,
	polštářková náplast na rány	třída IIB.

## **Invazivní ZP**

### **Pravidlo 5.**

Invazivní ZP, vztahující se k tělním otvorům, které nejsou chirurgicky invazivními ZP a nejsou určeny k připojení k aktivnímu ZP, patří do

- 2.1.1. třídy I, jestliže jsou určeny k přechodnému použití,
- 2.1.2. třídy IIa, jestliže jsou určeny ke krátkodobému použití, s výjimkou použití v ústní dutině až po hltan, ve zvukovodu až po ušní bubínek nebo v nosní dutině, kdy patří do třídy I,

2.1.3. třídy IIb, jestliže jsou určeny k dlouhodobému použití, s výjimkou použití v ústní dutině až po hltan, ve zvukovodu až po ušní bubínek nebo v nosní dutině a není pravděpodobná jejich absorpce sliznicí, kdy patří do třídy IIa.

Invazivní ZP, které se vztahují k tělním otvorům a které nejsou chirurgicky invazivními ZP a jsou určeny ke spojení s aktivním ZP třídy IIa nebo vyšší, patří do třídy IIa. [38]

Praktický příklad:                      injekční jehla                      třída IIa.

### **Pravidlo 8.**

Implantabilní a dlouhodobě chirurgicky invazivní ZP patří do třídy IIb, jestliže nejsou určeny k

2.4.1. umístění v zubech, kdy patří do třídy IIa,

2.4.2. použití v přímém dotyku se srdcem, s centrálním oběhovým nebo centrálním nervovým systémem, kdy patří do třídy III,

2.4.3. vyvolání biologického účinku nebo k částečné či plné absorpci, kdy patří do třídy III,

2.4.4. uskutečnění chemické změny v těle s výjimkou zdravotnických prostředků umístěných v zubech, nebo k podávání léčiv, kdy patří do třídy III. [38]

Praktický příklad:                      srdeční chlopeň                      třída III,  
   šicí nit vstřebatelná                      třída III.

## **2.6 Požadavky dalších předpisů pro zdravotnické prostředky**

Mezi obecné požadavky na výrobky můžeme zařadit

- ✓ zákon č. 102/2001 Sb. o obecné bezpečnosti výrobků, ve znění pozdějších předpisů
- ✓ zákon č. 59/1998 Sb. o odpovědnosti za škodu způsobenou vadou výrobku, ve znění pozdějších předpisů
- ✓ zákon č. 22/1997 Sb. o technických požadavcích na výrobky, ve znění pozdějších předpisů

Pro ZP to dále jsou:

- ✓ nařízení vlády č. 342/2000 Sb., kterým se stanoví ZP, které mohou ohrozit zdraví člověka
- ✓ vyhláška č. 316/2000 Sb., kterou se stanoví náležitosti závěrečné zprávy o klinickém hodnocení zdravotnického prostředku, ve znění pozdějších předpisů
- ✓ vyhláška č. 356/2001 Sb., povolování výjimek ze splnění technických požadavků na zdravotnický prostředek pro jeho použití při poskytování zdravotní péče a o rozsahu zveřejňovaných údajů o jejich povolení, ve znění pozdějších předpisů
- ✓ vyhláška č. 11/2005 Sb., kterou se stanoví druhy zdravotnických prostředků se zvýšeným rizikem pro uživatele nebo třetí osoby a o sledování těchto prostředků po jejich uvedení na trh, ve znění pozdějších předpisů
- ✓ vyhláška č. 304/2003 Sb., kterou se mění vyhláška č. 501/2000 Sb., kterou se stanoví formy, způsoby ohlašování nežádoucích příhod zdravotnických prostředků, jejich evidování, šetření a vyhodnocování, dokumentace a její uchování a následné sledování s cílem předcházení vzniku nežádoucích příhod, zejména jejich opakování (vyhláška o nežádoucích příhodách zdravotnických prostředků)

## **3 Zdravotnické prostředky – výroba neaktivních implantátů**

„ZP musí být navrženy a vyrobeny tak, aby při používání za stanovených podmínek a k určenému účelu použití neohrožily klinický stav, zdraví nebo bezpečnost pacienta nebo bezpečnost a zdraví uživatele, popřípadě jiných fyzických osob, a to za předpokladu, že jakákoliv rizika, která mohou s použitím těchto zdravotnických prostředků souviset, jsou přijatelná v porovnání s jejich přínosem pro pacienta a odpovídají vysoké úrovni ochrany zdraví a bezpečnosti.“ [38]

Z těchto důvodů musí firma, která chce vyrábět ZP, v první řadě určit, jaký druh ZP chce vyrábět – např.:

- aktivní – neaktivní,
- implantabilní – neimplantabilní,

- diagnostický,
- měřicí – neměřicí,
- sterilní, nesterilní, ...

Dle této bližší specifikace vybere a použije příslušné nařízení vlády.

Pro neaktivní implantáty to znamená, že postupuje dle nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky.

### 3.1 Nařízení vlády č. 336/2004 Sb.

#### 3.1.1 Neaktivní implantáty

Neaktivní implantabilní ZP, ZP nezávisující na zdroji energie a neobsahující léčivo ani jinou látku, který má být zaveden do lidského organismu chirurgickým zákrokem, po němž má zůstat na místě, je blíže regulován nařízením vlády č. 336/2004 Sb. Doba implantace se odvozuje od maximální očekávané doby. Přesnou definici nalezneme v příloze č. 9 tohoto nařízení vlády.

Všeobecné základní požadavky přílohy nařízení vlády 336/2004 Sb. uvádí:

„1. ZP musí být **navrženy a vyrobeny** takovým způsobem, aby při použití za stanovených podmínek a pro určený účel neohrozily klinický stav nebo bezpečnost pacientů ani bezpečnost a zdraví uživatelů, případně dalších osob, a to za předpokladu, že veškerá rizika, která mohou s určeným použitím těchto prostředků souviset, jsou přijatelná v porovnání s jejich přínosem pro pacienta a odpovídají vysoké úrovni ochrany zdraví a bezpečnosti. To zahrnuje:

- 1.1. snížení, pokud je to možné, rizika chyby při používání v důsledku ergonomických vlastností ZP a prostředí, ve kterém může být ZP používán, (návrh pro bezpečnost pacientů) a
- 1.2. zvážení technických znalostí, zkušeností, vzdělání a proškolení, a případně zdravotního a fyzického stavu uživatelů, pro které je ZP určen, (návrh pro laické uživatele, profesionální uživatele, postižené osoby nebo jiné uživatele).“
2. Řešení, která výrobce zvolí při návrhu a konstrukci ZP, musí být v souladu se zásadami bezpečnosti a se současnou úrovní vědy a techniky. Při výběru nejvhodnějších řešení musí výrobce vycházet z následujících zásad v uvedeném pořadí:
  - 2.1. vyloučit nebo minimalizovat veškerá rizika (bezpečným návrhem a konstrukcí) ZP,
  - 2.2. učinit, kde je to vhodné, odpovídající ochranná opatření zahrnující v případě potřeby i varování vůči nebezpečím, která nelze vyloučit,
  - 2.3. informovat uživatele o přetrvávání rizik v důsledku nedosažení plné dokonalosti uskutečněných ochranných opatření.
3. ZP musí dosahovat účinnosti určené výrobcem a být navrženy, vyrobeny a zabaleny tak, aby byly vhodné pro jednu nebo více funkcí uvedených v 2 odst. 1 zákona o zdravotnických prostředcích v souladu se specifikací jejich výrobce.
4. Při zatížení ZP, které může nastat za normálních provozních podmínek, nesmí dojít k nepříznivému ovlivnění jejich charakteristik a účinnosti ve smyslu bodů 1, 2 a 3 do té míry, kterou by došlo k ohrožení klinických stavů nebo bezpečnosti pacientů, popřípadě jiných osob, a to po dobu životnosti ZP uvedenou výrobcem, pokud výrobce tuto dobu stanovil.
5. ZP musí být navrženy, vyrobeny a zabaleny tak, aby za podmínek stanovených výrobcem pro jejich skladování a dopravu (například teplota, vlhkost) nemohly být nepříznivě ovlivněny jejich vlastnosti a účinnost.
6. Jakékoliv vedlejší účinky ZP musí představovat pouze přijatelné riziko ve srovnání s jejich předpokládanými účinky.
- 6a. Prokázání shody se základními požadavky musí obsahovat klinické hodnocení podle přílohy č. 10 k tomuto nařízení.“ [38]

Část II. přílohy č. 1 – Požadavky na návrh a konstrukci ZP uvádí – zvláštní pozornost musí být zaměřena z hlediska toxicity (případně i hořlavosti) na výběr materiálů určených pro výrobu a balení

ZP, jejich vzájemnou kompatibilitu a kompatibilitu mezi materiály a biologickými tkáněmi, tělesnými tekutinami ... se zřetelem na účel použití určitého výrobku určeným výrobcem.

Velká materiálová náročnost pro implantáty – pro snížení rizika na nejnížší možnou míru je podmínkou minimální znečištění ZP nežádoucími látkami (unikajícími ze ZP – zvláštní pozornost je věnována látkám karcinogenním, mutagenním nebo toxickým pro reprodukci ve smyslu zákona o chemických látkách) vůči uživatelům a osobám podílejícím se na jejich dopravě, skladování a používání v souladu s určeným účelem použití.

Bezpečné použití ZP s látkami a plyny, s kterými přicházejí do styku při normálním použití a postupech. Rizika nežádoucího vniknutí látek do nich musí být snížena na nejnížší možnou míru. Snížení či vyloučení rizika přenosu infekce ZP na uživatele či jinou fyzickou osobu, nebo kontaminace ZP uvedenými osobami musí též být vyloučeno či sníženo na nejnížší možnou míru.

ZP dodávané jako sterilní musí být navrženy, vyrobeny a zabaleny v obalu na jedno použití, musí být vyrobeny v příslušně kontrolovaných podmínkách, musí být sterilizovány odpovídajícím schváleným postupem, dopravovány a skladovány za stanovených podmínek.

Obaly nesterilních zdravotnických prostředků musí zabezpečovat stanovenou úroveň čistoty ZP tak, aby snižovaly riziko mikrobiologické kontaminace na nejnížší možnou úroveň, a použity pro případný druh sterilizace stanovený výrobcem.

Sterilní a nesterilní stejné či podobné výrobky nesmí být označením zaměnitelné, rozlišení obalem nebo označením je nezbytné!

Konstrukcí musí být ZP bezpečný, ať už se používá samostatně či ve spojení s jiným ZP. Případné omezení použitelnosti musí být uvedeno na štítku výrobku či v návodu k použití.

ZP musí být navrženy a vyrobeny tak, aby byla odstraněna nebo na nejnížší možnou míru snížena rizika poranění, spojená s předvídatelnými podmínkami okolního prostředí, vzájemným ovlivňováním s jinými běžně používanými ZP při vyšetřování či terapii, rizika stárnutí použitých materiálů, rizika požárů či výbuchu během normálního použití, ...

### 3.1.2 Informace poskytované výrobcem

ZP musí být označen štítkem a opatřen informacemi potřebnými k jeho bezpečnému používání srozumitelnými potencionálnímu uživateli. Znamená to, že jinými termíny v návodu bude výrobce popisovat použití lékaři implantujícímu ZP a jinými pacientovi, který tento ZP užívá a udržuje (např. proplachuje kanyly ZP). Protože implantabilní ZP jsou třídy IIb a vyšší, musí u nich být vždy návod k použití. V informacích použité symboly musí vyhovovat harmonizovaným normám, případně musí být vysvětleny.

Etikety nebo štítky musí svým obsahem vyhovovat NV 336/2004 Sb.:

- jméno a adresa výrobce, či zplnomocněného zástupce v ES, ...;
- identifikace ZP a obsahu obalu;
- dle potřeby nápis „sterilní“;
- číslo šarže (LOT) či sériové číslo;
- rok a měsíc, do kterého lze bezpečně ZP použít;
- údaj, zda se jedná o ZP na jedno použití;
- upřesňující nápis ZP nebo Pouze pro klinické zkoušky, jde-li o něj / o tento účel;
- zvláštní podmínky skladování/zacházení;
- zvláštní provozní pokyny, výstrahy aj.;
- způsob sterilizace (je-li sterilní);
- ...

Návod k použití musí obsahovat navíc:

- údaje o účinnosti ZP a jeho nežádoucích účincích;
- charakteristiku ZP;
- informace pro ověření správné instalace a možnosti správného bezpečného používání;
- informace o možnostech odvrácení nebezpečí souvisejících s implantací ZP;
- informace o nebezpečích a vzájemné ovlivňovatelnosti při specifických vyšetřováních či terapiích;



- pokyny pro případ poškození sterilního obalu (příp. opětovné sterilizaci);
- informace o vhodných postupech (čištění, dezinfekce, balení, sterilizace, ...), které umožňují opakované použití, anebo informace o možných rizicích a technických faktorech (známých výrobcí) při opakovaném použití ZP na jedno použití;
- podrobné údaje, které umožní poskytovateli poučit pacienta o kontraindikacích a nutných předběžných opatřeních, která je nutno provést v případě změn účinnosti ZP;
- datu revize návodu k použití;
- a další.

„Potvrzení shody s požadavky, které se týkají charakteristik a účinnosti podle přílohy č. 1 bodů 1 a 3 k tomuto nařízení za normálních podmínek použití ZP a hodnocení nežádoucích vedlejších účinků, zejména v případě implantabilních ZP a zdravotnických prostředků třídy III, vychází z klinických údajů.

V případě implantabilních ZP a zdravotnických prostředků třídy III se klinické zkoušky provádějí vždy, kromě řádně odůvodněných případů, kdy se lze spolehnout na existující klinické údaje.“[38]

### 3.2 Požadavky na zdroje pro výrobu zdravotnických prostředků

Jedním ze základních zdrojů pro výrobu ZP je materiál, používaný pro výrobu ZP. Materiál dělíme dle jeho použití na materiál s velkým vlivem na kvalitu produktu a snášenlivost lidského organismu – například:

1. materiál, který je použit na výrobu implantátu, kdy je dlouhodobý styk s tělem pacienta;
2. materiál s menším vlivem (krátkodobým stykem s tělem pacienta) můžeme představovat např. zaváděcí systém, který dopravuje implantát do organismu a po jeho umístění je vyňat, nebo nosič zdravotnického prostředku, který je delší dobu ve styku s implantátem a který jej nesmí ovlivnit;
3. třetí skupinu tvoří materiály, které nepřicházejí do dlouhodobého styku s implantátem ani s tělem pacienta, ale např. nám pomáhají při výrobě.

Pro materiály, ze kterých je zhotoven implantabilní ZP, je základním požadavkem biologická snášenlivost. Požadavky a způsoby testování stanovuje řada harmonizovaných norem ISO 10993, která má v současné době dvacet částí (ČSN EN ISO 10993-1 až 18, ISO/TS 10993-19 a ČSN P ISO/TS 10993-20).

#### 3.2.1 Skladování materiálů, organizační a technická opatření k ochraně materiálů

Firma musí stanovit pravidla a postupy pro řízení všech stanovených skladů ve firmě, a to s ohledem na zásady správné manipulace, skladování, identifikace, balení, kontroly a měření pracovního prostředí, ochrany a dodávání, včetně požadavků na personální zabezpečení. Stanovuje a odkazuje se na plnění požadavků na ochranu, zachování kvality a bezpečnosti skladovaných položek. Konkretizuje základní požadavky na způsob skladování, bezpečnost a hygienu materiálů/výrobků tak, jak je to stanoveno např. v požadavcích SÚKL, v Zákoně 123/2000 Sb., v nařízení vlády č. 336/2004 Sb., ve směrnici rady 93/42/EHS a vyhlášce 195/2005 Sb.

Při skladování dodržuje doporučené podmínky manipulace, dopravy, skladování a jiných instrukcí od výrobce či dodavatele materiálu.

Ve firmě musí být vyčleněny zvláštní oddělené prostory pro skladování neshodných materiálů, součástí, obalů, majetku zákazníka, které jsou během vstupní kontroly či dalších jiných kontrol (mezioperační, samokontroly, výstupní, ...) a během výrobního procesu vyřazeny. Musí být náležitě označeny a odděleny, aby se zabránilo jejich neúmyslnému použití ve výrobním procesu.

## 4 Pracovní prostředí a pracovníci

### 4.1 Lidské zdroje

Vedení firmy zabezpečuje zejména

- optimální strukturu a obsazení pracovních míst,
- nezbytnou kvalifikační a odbornou způsobilost zaměstnanců, kteří svou prací ovlivňují kvalitu a bezpečnost produktu a poskytovaných služeb,
- rozvoj zaměstnanců,
- vědomí závažnosti, důležitosti a odpovědnosti za činnosti, které zabezpečují zaměstnanci
- dokladování odpovědnosti jednotlivých zaměstnanců
- organizační schéma firmy

Firma je povinna stanovit požadavky na zdraví a kvalifikaci pracovníků pro jednotlivé pracovní pozice/místa, včetně požadavků na hygienu, vykonávání specifických činností, na dovednosti a zkušenosti, které mají vliv na práce ovlivňující kvalitu, zajistit odbornou způsobilost pracovníků zaškolením na jednotlivé činnosti a neustále rozvíjet jejich pracovní způsobilost. Pracovníci vyrábějící zdravotnické prostředky, implantáty si musí být vědomi závažnosti svých činností a důsledků při jejich nedodržení. Toto firma zabezpečuje pravidelným školením/výcvikem.

Firma musí též zabezpečit zvyšování odbornosti a kvalifikace zaměstnanců na uplatňování a udržování QMS a udržování jeho efektivnosti.

Firma stanovuje a sděluje odpovědnosti a pravomoci pracovníků, které vyplývají z nových anebo revidovaných zákonných požadavků a požadavků předpisů a z důsledků, které vyplývají ze strategie a např. z uvádění výrobků na dosud neznámých trzích.

Firma musí mít zastoupeny mezi pracovníky i pracovníky s náležitou kvalifikací pro kontrolu všech stupňů, schvalování pracovních instrukcí a dohled nad jejich dodržováním, sledování a kontrolu pracovního prostředí, zajišťování testování a potřebných validací, nakupování materiálů, schvalování dodavatelů a jejich sledování.

### 4.2 Infrastruktura

Vedení firmy zabezpečuje zejména

- budovy a pracovní prostory,
- potřebné technické a technologické vybavení, stroje a zařízení,
- zařízení pro proces a zpracování informací (hardware i software),
- přepravní a komunikační služby,
- metrologické služby,
- vývoj a inovace,
- hmotné zdroje pro výrobní a obchodní činnosti,
- dodavatele a ostatní zainteresované strany,
- prostory pro občerstvení a odpočinek pracovníků,

dle legislativních požadavků České republiky.

Ochrana materiálů, součástí, obalů a výrobků musí být v prostorech garantována stavebním řešením příslušných budov, v nichž se příslušné výrobní a skladovací prostory nacházejí. Prostory musí být vytápěny a chráněny před přímými povětrnostními a slunečními vlivy např. speciální ochranou oken proti přímému světlu nalepením ochranné fólie (pro zmírnění dopadů UV záření), případně stažením žaluzií či rolet. Musí být zabezpečeno bezproblémové uzavírání oken a jiná opatření k zabránění vniku hmyzu a hlodavců. Podlahové krytiny musí být omyvatelné a dobře udržovatelné.

V dosahu výrobních prostor a skladů má být umístěno sociální zařízení, a to v samostatné místnosti se samostatným vchodem. Denní místnost a popř. kanceláře (samostatné místnosti) by měly být vybaveny tak, aby umožňovaly předepsaný odpočinek a občerstvení pracovníků. Šatna by měla být integrální součástí prostorů firmy a vybavena šatnovými skříněmi.

## **4.2.1 Technické a technologické vybavení, stroje a zařízení**

S každým zařízením musí být dodána dokumentace k zařízení (návod k obsluze, bezpečnostní prvky a opatření, pokyny k údržbě, způsoby odstranění poruch, seznam náhradních dílů, základní schémata zařízení a jeho prvků, atd., prohlášení o shodě (nahrazuje výchozí elektro-revizi zařízení), označení štítkem výrobce (číslo zařízení, technické údaje, CE značka).

Po instalaci a zapojení pořízeného zařízení je třeba podle dodané dokumentace k zařízení stanovit způsoby péče o zařízení a způsoby bezpečné obsluhy.

### **4.2.1.1 Validace**

K podání důkazu kvality pořízeného zařízení slouží validace. Jde o systém kontrolovaného způsobu instalace, zapojení, proškolení obsluhy, ověření správnosti chodu zařízení a schopnosti výroby požadovaných výrobků s předem specifikovanými a požadovanými znaky. Podáním tohoto dokumentovaného důkazu je s vysokým stupněm jistoty dokázáno, že daný výrobní proces bude konzistentně vytvářet požadovaný výrobek s předem specifikovanými vlastnostmi a charakteristikami. Validace má tři stupně (někdy se lze setkat pouze s dvoustupňovou validací, neboť požadavky druhého stupně jsou sloučeny s požadavky prvního a část s požadavky třetího stupně).

## **4.3 Pracovní prostředí**

Firma je dle legislativních požadavků České republiky povinna zabezpečovat praktický výkon ochrany zdraví pracovníků firmy, zajištění bezpečnosti práce, ochrany životního prostředí a požární ochrany, s cílem minimalizovat rizika poškození zdraví zaměstnanců, ztrát na životech a ztrát firmy v důsledku snížení nehodovosti (úrazy, havárie apod.). Za tímto účelem provádí školení pracovníků a prakticky naplňuje požadavky v oblasti BOZP a PO.

### **4.3.1 Teplota a vlhkost, osvětlení**

Skupiny faktorů ovlivňujících pracovní prostředí ve firmě vyrábějící zdravotnické prostředky – osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu mají být přiměřené a takové, aby přímo nebo nepřímo nepříznivě neovlivňovaly ZP během výroby a skladování.

Pro pracovníky provádějící ruční výrobu je nutné zajistit dostatek světla.

### **4.3.2 Čistota pracovního prostředí:**

- v oblasti výroby a skladování se jedná zejména o vytváření předpokladů pro trvalé zajišťování požadované úrovně čistoty prostředí s ohledem na dosažení shody s požadavky legislativy a zákazníků na čistotu a sterilitu produktů,
- v oblasti řízení lidských zdrojů se jedná o trvalé zabezpečování a kontrolu standardních podmínek majících vliv na hygienu práce, bezpečnost zaměstnanců a kvalitu výstupů všech zabezpečovaných procesů (produktů a poskytovaných služeb).

## **4.4 Dokumenty a záznamy**

„Dokumenty požadované systémem managementu jakosti musí být řízeny. Záznamy jsou zvláštním typem dokumentu a musí být řízeny v souladu s požadavky uvedenými v 4.2.4. Musí být vytvořen dokumentovaný postup pro stanovení nástrojů řízení potřebných pro

- a) přezkoumání a schvalování dokumentů z hlediska jejich přiměřenosti před jejich vydáním,
- b) přezkoumávání dokumentů, popřípadě jejich aktualizaci a pro opakované schvalování,
- c) zajištění identifikace změn dokumentů a aktuálního stavu revize dokumentů,
- d) zajištění dostupnosti příslušných verzí aplikovatelných dokumentů v místech používání,
- e) zajištění trvalé čitelnosti a snadné identifikovatelnosti dokumentů,

- f) zajištění identifikace dokumentů externího původu a řízení jejich distribuce a
- g) zabránění neúmyslnému používání zastaralých dokumentů a aplikaci vhodné identifikace těchto dokumentů, jsou-li z jakéhokoli důvodu uchovávány.“ [20]

Dokumentace však musí obsahovat také pověření pracovníků k určitým klíčovým činnostem, jejich kvalifikaci k těmto činnostem (vzdělání, školení, ...) a záznamy o přiřazování či odnímání identifikačních symbolů těchto osob, kterými označují materiály, součásti, výrobky aj. v průběhu kontrol. Jedná se např. o razítka vstupní kontroly, výstupní kontroly, ...

#### **4.4.1 Identifikace a sledovatelnost**

„Organizace musí identifikovat produkt během jeho výroby vhodnými prostředky a musí pro tuto identifikaci vytvořit dokumentované postupy.

Organizace musí vytvořit dokumentované postupy, které zajistí, že vrácené zdravotnické prostředky do organizace jsou identifikovány a odlišeny od shodného produktu.“ [20]

Identifikací je míněn způsob přiřazování stanovených údajů a používaných údajů materiálům, součástem, částem, obalům, ... a výrobkům v reálném čase. Znamená to odlišení jednotlivých dodávek materiálů, služeb apod. použitím čísel dávky, šarže, tavby, ...

Sledovatelnost je schopnost vysledovat historii, použití nebo umístění (popř. původ) toho, co je předmětem úvah, tj. materiálů, součástí, částí, obalů, ... a výrobků, případně posoudit vliv zejména výrobních činitelů na zcela konkrétní materiály, součásti a výrobky.

K identifikaci slouží též označení šarže – šarží se rozumí množství výrobků vyrobené nebo připravené v jednom výrobním cyklu (postupu) anebo zhomogenizované během přípravy nebo výroby. Základním znakem šarže je stejnorodost všech jednotek výrobku tvořících danou šarži. Číslo výrobní šarže – základní identifikační znak výrobku.

Zpětná sledovatelnost je zaměřena na materiály, součásti, části, obaly, majetek zákazníka do výroby, které mají zásadní vliv na kvalitu výrobku.

#### **4.4.2 Majetek zákazníka**

Firma musí vymezit majetek zákazníka. Stanovit odpovědnosti, pravomoci, postupy a pravidla pro jejich zabezpečení s ohledem na posouzení, řízení požadavku zákazníka, přejímku, vstupní kontrolu, uskladnění, identifikaci, realizaci ve výrobě. Upravuje požadavky na provedení výstupní kontroly před předáním zákazníkovi. Odpovídá-li dodávka majetku zákazníka objednavce (popř. požadavku) zákazníka a požadavkům na jakost, může firma propustit majetek zákazníka do dalšího procesu. Respektuje požadavky na správnou manipulaci a skladování, včetně požadavků na identifikaci tak, aby nedošlo k záměně, poškození či nechtěnému použití výrobku. Pokud majetek zákazníka nemá vlastní šarži, označuje firma vnitřní šarží firmy dodávku tohoto majetku pro zabezpečení jeho správné identifikace a sledovatelnosti.

Firma odpovídá za informování zákazníka o případném poškození či ztrátě jeho majetku či výrobku, popř. o vzniklých neshodách na jeho majetku či výrobku v procesu výroby.

#### **4.4.3 Návrh a vývoj**

Pro firmu vyvíjející zdravotnické prostředky je tato kapitola velmi důležitá a náročná (ekonomicky, časově, obchodně,...). Vývojem výrobku nekončí práce s výrobkem, je nutno jej sledovat po celou dobu životního cyklu v rámci post-marketingových hodnocení a v **opakovaných intervalech jej přehodnocovat i z pohledu řízení rizik.**

##### **4.4.3.1 Plánování návrhu a vývoje**

V první řadě organizace musí

- vytvořit dokumentované postupy pro návrh a vývoj,
- plánovat a řídit návrh a vývoj produktu.

V průběhu plánování návrhu a vývoje musí určit

- a) etapy návrhu a vývoje a jejich obsah – činnosti včetně odpovědností za ně,
- b) místa přezkoumání, ověřování, validace a činnosti přechodu z jedné fáze do další, které jsou vhodné pro každou etapu návrhu a vývoje a
- c) odpovědnosti a pravomoci při návrhu a vývoji.

Musí být stanoven vývojový tým včetně externích odborníků. Plánováno je i zamýšlené použití, testování, způsob sterilizace, balení, dokumentaci,...

#### 4.4.3.2 Vstupy pro návrh a vývoj

Vstupy týkající se požadavků na produkt musí být určeny a záznamy musí být udržovány. Tyto vstupy musí zahrnovat

- a) požadavky na funkčnost, provedení a bezpečnost, podle zamýšleného použití,
- b) aplikovatelné zákonné požadavky a požadavky předpisů,
- c) v případě, že je to vhodné, informace odvozené z předchozích podobných návrhů,
- d) další požadavky, které jsou podstatné pro návrh a vývoj,
- e) výstupy z managementu rizik.

Tyto vstupy musí být přezkoumány a schváleny z hlediska přiměřenosti. Jiné jsou požadavky na vstupy u zdravotnických prostředků třídy I (např. obvaz), jiné u implantabilních zdravotnických prostředků třídy III (např. stentgraft).

Požadavky musí být úplné, jednoznačné a nesmějí být navzájem v rozporu. Do požadavků materiály, obaly, rizika aj. musí být zapojen například i způsob provedení sterilizace ZP a další. Vše v souvislosti s jeho zamýšleným použitím.

#### 4.4.3.3 Výstupy z návrhu a vývoje

Výstupy z návrhu a vývoje musí být poskytnuty v takové formě, která umožňuje ověřování ve vztahu ke vstupům pro návrh a vývoj. Výstupy musí být před uvolněním schváleny.

Záznamy z výstupu návrhu a vývoje mohou zahrnovat

- specifikace,
- výrobní postupy,
- konstrukční výkresy, technické nebo prvotní záznamy z výzkumu.

**Výstupy z návrhu a vývoje musí**

- a) splňovat vstupní požadavky na návrh a vývoj,
- b) poskytovat vhodné informace pro nakupování, výrobu a pro poskytování služeb,
- c) obsahovat přejímací kritéria na produkt nebo se musí na ně odkazovat a
- d) specifikovat charakteristiky produktu, které jsou podstatné pro jeho bezpečné a správné používání

**Záznamy z výstupů návrhu a vývoje musí být udržovány.**

#### 4.4.3.4 Přezkoumání návrhu a vývoje

Ve vhodných etapách se musí v souladu s plánovanými činnostmi provádět **systematická přezkoumání návrhu a vývoje**, aby se

- a) **vyhodnotila schopnost výsledků návrhu a vývoje plnit požadavky a**
- b) **identifikovaly všechny problémy, a aby se navrhla nezbytná opatření**

Mezi účastníky těchto přezkoumání musí být představitelé organizačních jednotek, kterých se týkají jednotlivé etapy přezkoumávaného návrhu a vývoje, stejně jako ostatní odborní zaměstnanci

Musí se udržovat záznamy o výsledcích přezkoumání a o všech nezbytných opatřeních

#### 4.4.3.5 Ověřování návrhu a vývoje

O výsledcích validace a o všech nezbytných opatřeních se musí udržovat záznamy. Organizace musí jako součástí validace návrhu a vývoje provést klinické hodnocení a/nebo hodnocení funkčnosti zdravotnického prostředku, v souladu s požadavky národních předpisů nebo regionálních předpisů

Ověřování se musí provádět v souladu s plánovanými činnostmi tak, aby se zajistilo, že výstupy z návrhu a vývoje splňují vstupní požadavky na návrh a vývoj.

Je nezbytné udržovat záznamy o výsledcích ověřování...!!!

#### 4.4.3.6 Validace návrhu a vývoje

Validace návrhu a vývoje se musí provádět v souladu s plánovanými činnostmi, aby zajistila, že výsledný produkt je způsobilý plnit požadavky specifikovaného nebo předpokládaného použití.

**Validace produktu musí být dokončena před jeho dodávkou nebo uplatněním**

#### 4.4.3.7 Řízení změn návrhu a vývoje

Změny návrhu a vývoje se musí identifikovat a musí se o tom udržovat záznamy. Změny musí být přezkoumány, ověřeny, popřípadě validovány a před uplatněním schváleny. Přezkoumání změn návrhu a vývoje musí zahrnovat vyhodnocení vlivu změn na základní součásti a na produkt, který byl již dodán.

Musí se udržovat záznamy o výsledcích přezkoumání změn a o všech nezbytných opatřeních.

#### 4.4.4 Vedení experimentů

Vedení experimentů pro věrohodnost, přesnost, relevantnost a etiku musí být prováděno v souladu s právními a dalšími předpisy:

**Správná výrobní praxe** – VYR-32 – Pokyny pro správnou výrobní praxi – (revize 2) a Vyhláška 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv

**Správná laboratorní praxe** – Vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv a Vyhláška 219/2004 Sb. o zásadách správné laboratorní praxe (zaměřena spíše chemicky)

**Zákon 246/1992 Sb. na ochranu zvířat** proti týrání, Vyhláška 207/2004 o ochraně pokusných zvířat a dále ČSN EN ISO 10993-2/2007 Biologické hodnocení zdravotnických prostředků Část 2: Požadavky na ochranu zvířat

- **Plán**
- Orientační test
- **Zajištění materiálů**
- **Výroba a identifikace vzorků**
- **Test a záznam výsledků**
- **Zpracování výsledků**
- **Hodnocení výsledků**
- **Závěry**
- **Porovnání s plánem, zamýšleným použitím**

#### 4.4.5 Testování

Testování je činnost k zjištění, jaké charakteristické znaky má testovaný vzorek a zda tyto charakteristiky odpovídají požadovaným charakteristikám. To znamená, že testováním pověřený pracovník či tým má k dispozici relevantní údaje, jakých výsledků je nutno dosáhnout, které charakteristické znaky má sledovat a jakých hodnot, včetně tolerančních polí je nutné dosáhnout k možnému vyjádření kladného závěru testování. Požadované hodnoty se získávají z mezinárodních norem či se odvozují od charakteristických znaků celku, do kterého testovaný vzorek patří (např. pevnost lepeného spoje, není-li stanovena normou, musí vydržet stejné zatížení jako lepený celek).

S definováním požadovaných hodnot je třeba stanovit i testovací metody. Opět lze použít testovací metody stanovené mezinárodními normami, nebo se těmito postupy inspirovat a popsat vlastní metody testování zhotoveného vzorku. V souvislosti s tím je nutné:

- vypracovat přehled testovacích přípravků a pomůcek s tím, že jde-li o vlastní způsob testování, metodu je nutno podrobně popsat (postup testování, popis charakteristických podmínek, jako teplota, vzduchu, lázně, vlhkost apod.), a doplnit vhodným fotem či náčrtem;
- charakterizovat používané chemické látky či jiné látky, vždy s odkazem na doložení jejich kvality od výrobce;
- vypracovat seznam použitých měřidel s doložením jejich evidenčního čísla, kalibračního protokolu, rozsahu a odchylky měřidla;
- vypracovat seznam potřebnosti konkrétních vzorků nebo materiálů a jejich množství (počty kusů, délky apod.) pro dané testování.

Je-li stanoveno, jakými metodami se lze dobrat konkrétních hodnot, je třeba stanovit a popsat postupy zhotovení vzorků. Stanovení těchto postupů s sebou přináší nutnost nejen popsat způsob samotné výroby, ale také popsat kvalitativní znaky vstupních materiálů použitých pro výrobu vzorků či přímo pro testování.

K doložení kvality vstupních materiálů je použito informačních materiálů od výrobce daného materiálu. Kvalitu nelze plně doložit CE prohlášením shody. Kvalitu lze doložit konkrétními hodnotami, které materiál charakterizují a které odpovídají mezinárodním normám, jakostním či materiálovým listem. Vzorky podrobené testování musí být zhotoveny jen z takovýchto materiálů. Navíc musí jít o materiály, z kterých se bude později provádět výroba konkrétních výrobků. Jinak by se výsledky testování nedaly na takovýto výrobek použít. Výroba testovacího vzorku musí být podrobně popsána a dokumentována, ať již se týká obrazové dokumentace (výkresy, schémata, sekvence) nebo popisové dokumentace (pracovní postupy, kontrolní postupy, stanovené technologické parametry) či výrobní dokumentace (příkazy k výrobě, záznamy z průběhu výroby a kontrolních činností). To se v přiměřené míře týká i vzorků, které byly zhotoveny v rámci kooperace, nebo jejichž část přípravy byla v rámci kooperace provedena. Pochopitelně lze použít odkazy na zavedenou SVP s definováním konkrétních odchylek, a tím celý popis zhotovení vzorku zjednodušit.

Vyrobené vzorky je vhodné identifikovat vhodným označením, podle kterého je bude možné v dalším postupu testování nezaměnitelně identifikovat.

Průběh testování je vhodné zapisovat strukturovaně, podle četnosti druhů provedených testování. Přitom je potřebné doložit výsledky testování jednotlivých vzorků, přičemž je možné vyhotovit přehlednou tabulku hodnot. Důležité je slovní hodnocení daného testování, které je možné doplnit vhodným grafem. Slovním hodnocením testování může být i konstatování, že navržený test není průkazný a testování se musí provést jinak.

Ze slovního hodnocení testování je možné generovat závěrečná rozhodnutí o přijatelnosti testování, případně navazujících kroků ve smyslu zavedení předmětu testování do standardní výroby, což vyvolává změnu zavedených výrobních postupů, výkresů, používaných materiálů či používaných technologií výroby.

## **4.5 Sterilizace, výběr způsobu sterilizace**

### **4.5.1 Výběr způsobu sterilizace**

Z nejběžnějších současně možných způsobů sterilizace je možné volit sterilizaci, kdy je sterilizovaný materiál vystaven:

- radiačnímu záření – gama záření produkovanému radionuklidy  $^{60}\text{Co}$  nebo  $^{137}\text{Cs}$  nebo svazku elektronů z urychlovače,
- ethylenoxidu – jedovatému plynu, který je nutné odvětrat – přípustné limity zbytkového ethylenoxidu uvádí ČSN EN ISO 10993-7,

- plazmatické sterilizaci – použití peroxidu vodíku,
- nasycené vodní páře pod tlakem (v autoklávu),
- horkovzdušné sterilizaci (vhodné např. pro sklo, porcelán, kovy),
- formaldehydu – sterilizační činidlo je směs nízkoteplotní páry a formaldehydu (pozor na mezní hodnoty hladin reziduí formaldehydu na zdravotnických prostředcích),
- aj.

Výběr způsobu sterilizace pro poskytovatele zdravotní péče (dále jen poskytovatel) a výrobce zdravotnických prostředků je značně odlišný dle možné doby použití sterilizovaného ZP. Poskytovatelé se řídí vyhláškou 195/2005 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotních zařízení a ústavů sociální péče. Sterilizují pro potřebu vlastního zařízení a doby použití vysterilizovaného ZP jsou zde podstatně kratší. Záměrem výrobců je mít zdravotnické prostředky s co nejdelší možnou dobou použití, a proto se musí řídit harmonizovanou normou pro daný způsob sterilizace (např. ČSN EN ISO 11135-1 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace etylenoxidem, ČSN EN ISO 11137-1 až 3 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace zářením, ČSN EN 15424 Sterilizace zdravotnických prostředků – Nízkoteplotní pára a formaldehyd, ČSN EN ISO 17665-1 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace vlhkým teplem aj.). Důležitý je dohled na validaci sterilizace.

Způsob sterilizace volíme dle:

- druhu použitých materiálů tak, aby sterilizační médium je neovlivňovalo, nedegradovalo, neměnilo jejich vlastnosti aj. (např. poškození plastových částí ZP horkou párou, degradace zářením),
- místa implantace ZP a zbytkovými rezidui sterilizačního média (např. nevhodnost použití ethylenové sterilizace u implantátu v kontaktu s mozkem – bezpečnost vysterilizovaných předmětů může záviset na zbytkovém ethylenoxidu (jedovatý plyn) nebo jeho reakčních produktů při jejich nedostatečném odstranění po ukončení sterilizace),
- technické konstrukce zdravotnického prostředku – dostupnost pro průchod sterilizačního média (např. malé rozměry volného prostoru u sestavy dlouhých trubic zavaděče ZP mezi jednotlivými trubicemi, které neumožňují plný průchod sterilizačního média),
- požadovaného termínu implantace ZP (např. u zakázkových ZP vyráběných v urgentních případech, kdy je ohrožen život pacienta, nemohli bychom čekat několik dnů na odvětrání jedovatého ethylenoxidu),
- možností současného technického pokroku,
- ...

## 4.6 Výrobky sterilizované v konečných obalech

### 4.6.1 Balení výrobků určených ke sterilizaci

Hotový výrobek, zkontrolovaný a předepsaným způsobem umytý a opláchnutý je po oschnutí v čistých prostorech zabalen do předepsaného obalu, který tvoří systém sterilní bariéry. Typ obalu musí být kompatibilní způsobu plánované sterilizace výrobku.

Často se ke kontrole působení sterilizačního média používají chemické indikátory. Není-li chemický indikátor sterilizace součástí obalu, je v procesu balení pracovníkem vložen. Výrobek je po zabalení přesunut výstupním prokládacím okénkem z čistých prostorů do dalších prostor, kde jsou výrobky označeny štítky dle příslušných vnitřních postupů firmy. Zde jsou uloženy do doby, kdy budou uvolněny k převozu na sterilizaci tak, aby výrobky nemohly být kontaminovány a mechanicky poškozeny.

K zabezpečení mikrobiologické kontroly účinnosti rutinní sterilizace (např. šarže výrobků a sterilizační vsázky) se spolu s výrobky vyrábějí jejich vzorky. Vzorkem určeným pro mikrobiologickou kontrolu účinnosti definovaného sterilizačního procesu se rozumí obal daného



výrobku, do kterého je v čistých prostorech vložen vhodný bioindikátor a obal je opatřen štítkem (např. vzorek s bioindikátorem).

Bioindikátory určené k ověření životaschopnosti spór, které jsou v bioindikátorech obsaženy – tyto bioindikátory neprocházejí sterilizačním cyklem a jsou pouze kultivovány.

Před odesláním výrobků do sterilizační jednotky se provádí zkouška předsterilizační kontaminace – bioburden. Provádí se též pro šarži vzorků určených pro revalidaci sterilizace. Pro tyto vzorky je vždy zjišťována mikrobiální kontaminace před sterilizací.

## **4.7 Validace a revalidace sterilizačního procesu**

Výrobky, které jsou/budou dodávány jako sterilní, musejí být náležitým způsobem sterilizovány. Ke sterilizaci musí být vybrán účinný a ekonomický způsob. Vybraný způsob sterilizace nesmí výrobek poškodit. Obalové materiály musí odpovídat způsobu sterilizace a zabezpečit dostatečnou ochranu před mechanickým poškozením a plnou ochranu před mikrobiálním znečištěním. Kompatibilita výrobku včetně obalu s vybraným způsobem sterilizace musí být dokumentována.

### **4.7.1 Definování a dokumentování procesu validace**

Před prvním použitím nového nebo pozměněného výrobku a nového nebo pozměněného obalu musí být definován a dokumentován proces validace. Totéž platí v případě, že dodavatel zajišťující sterilizaci rozhodne o použití nového nebo pozměněného sterilizačního přístroje nebo sterilizačního procesu.

## **4.8 Posouzení účinnosti sterilizačního procesu nového výrobku**

Mikrobiolog firmy přebírá zprávu o Validaci sterilizace od dodavatele sterilizace. Podle potřeby vyžaduje její doplnění. Validační zprávu doplňuje (přílohou) tak, aby umožňovala posouzení účinnosti sterilizačního procesu ve vztahu k výrobkům firmy. Zodpovídá za obsahovou úplnost a formální správnost uvedených dokumentů.

Mikrobiolog firmy vypracuje výpis z aktuální zprávy o validaci sterilizace, ve kterém se uvádějí Parametry standardního sterilizačního cyklu, které slouží k uvolňování výrobků firmy po provedení sterilizace na kontrolních místech. Validační zprávu přezkoumá a uvolní ve vztahu k výrobkům firmy.

Záznamy z provedení sterilizace – Protokoly o sterilizaci musí být uchovávány.

## **4.9 Organizační a technická opatření k ochraně produktu**

Firma již během návrhu – vývoje – zdravotnického prostředku musí definovat vícestupňový způsob balení produktu tak, aby „běžnou“ manipulací nemohlo dojít k jeho deformaci či jinému poškození. Výběr primárních obalů záleží na druhu zvoleného sterilizačního procesu.

Obal zdravotnického prostředku musí zajistit:

- ochranu produktu,
- udržení sterility,
- umístění v jednotkovém obalu (např. v nosiči či plastovém blistru pro zabránění volného pohybování s možností proražení obalu),
- ochranu jednotkového obalu (použitím speciálního obalu),
- ochranu během transportu.

Vývoj a validace procesů balení jsou kritické pro zajištění a udržení sterility. Těm předchází řešení konstrukčního návrhu a vývoje systému balení pro závěrečnou sterilizaci zdravotnických prostředků. Ke splnění těchto požadavků je nutno stanovit postupy a jejich validaci dle normy ČSN EN ISO 11607-1 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 1: Požadavky na

materiály, systémy sterilní bariéry a systémy balení a ČSN EN ISO 11607-2 – Část 2: Validace požadavků na proces tvarování, utěsnění a sestavení.

Firma zpracováním těchto požadavků vytvoří dokumentovaný postup pro validaci procesu k prokázání účinnosti a reprodukovatelnosti procesu všech sterilizačních a balících procesů tak, aby splňovaly základní požadavky evropské směrnice pro zdravotnické prostředky. Předpis je tak metodickým postupem pro konkrétní zpracování dané problematiky do samostatných přehledů ke konkrétním výrobkům. Během tohoto ověřování se zkoumají:

- plány odběru vzorků,
- validace a dokumentace zkušebních metod,
- dokumentování prokázání shody s požadavky normy,
- materiály a předem vytvořené systémy sterilní bariéry,
- vlastnosti mikrobiální bariéry,
- kompatibilita se sterilizačním procesem,
- skladování a přeprav,
- požadavky na návrh a vývoj systémů balení,
- návrh – dokumentovat postupy pro návrh a vývoj systémů balení,
- zkoušení funkčnosti systému balení,
- zkoušení stability,
- informace, které mají být poskytnuty na obalu.

Pro ujištění o správném zabalení se též provádí validace kompletního balení – testy, kdy se zabalený výrobek (vzorek) vystavuje nárazům, vibracím, skrápění vodou a dalším. Pro vypracování metodiky testování můžeme použít některé normy jako např.:

- ČSN EN 22206 Obaly – Přepravní balení – Identifikace při zkoušení
- ČSN EN ISO 2233 Obaly – Kompletní přepravní balení a manipulační jednotky – Kondicionování pro zkoušení
- ČSN EN ISO 2247 Obaly – Kompletní přepravní balení a manipulační jednotky – Zkoušky vibracemi se stálým nízkým kmitočtem
- ČSN EN ISO 2875 Obaly – Kompletní přepravní balení a manipulační jednotky – Zkouška skrápěním vodou
- ČSN EN 22248 Obaly – Přepravní balení – Zkouška rázem při volném pádu
- ČSN EN 14149 Obaly – Kompletní přepravní balení a manipulační jednotky – Zkouška volným pádem z jednostranného zdvihu
- ČSN EN 868 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – řada norem
- ČSN EN ISO 11607-1 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 1: Požadavky na materiály, systémy sterilní bariéry a systémy balení
- ČSN EN ISO 11607-2 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 2: Validace požadavků na proces tvarování, utěsnění a sestavení

Protože sváření obalů udržující výrobek sterilní je zvláštním procesem, ověřuje se pravidelnou validací všech svářeček obalů se všemi druhy používaných obalů. Průběžně při výrobním procesu probíhá ověřování kvality svaru primárních obalů trhací zkouškou před započítáním, v průběhu (opakovaně po daném počtu svarů) a na konci procesu balení. Kvalita těchto svarů musí pevnostně vyhovět i po sterilizaci obalu. Je ověřitelná pouze prostřednictvím vzorků, což řeší validace a systém revalidací a namátková zkouška sterility výrobku.

Při testování obalů se přihlíží k následujícím

- a) výběr a příprava zkušebních vzorků tak, aby byla namodelována reálná situace pro zaslání výrobků v přímé návaznosti na udržení původních vlastností jednotkových, speciálních a transportních obalů tak, aby byla zachována bezpečnost výrobků a účel jejich použití,
- b) vystavení a kontrola výrobní dokumentace,
- c) výdej ze skladů/výroba a realizace zadání pro následné testování, včetně řádné identifikace a oštitkování,
- d) výběr místa dodávky,

- e) výběr rizikových faktorů – vlastností obalů, teplota a vlhkost, zachování sterility, ...,
- f) vystavení a doplnění záznamu o testování obalů,
- g) pořízení fotodokumentace před odesláním,
- h) výběr místa určení a zaslání obalů s výrobky na určené místo a sledování tamních fyzikálních parametrů,
- i) pořízení fotodokumentace po obdržení,
- j) vyhodnocení obalů (pevnost, ...),
- k) vyhodnocení vzorků výrobků (poškození, sterilita, mikrobiální kontaminace, ...).

#### 4.10 Dodávání zdravotnických prostředků

Firma na základě vlastních testů týkajících se konkrétního produktu stanovuje způsob jeho balení tak, aby bylo běžným způsobem manipulace zabráněno jeho poškození – např. zalomení, proražení jednotkového obalu udržujícího sterilitu produktu, deformaci, atd. Způsob balení může být ještě i upraven dle destinace, kam je dodáván. Na transportní obal se umísťují i informační nálepky (křehké, neklopit, chránit před deštěm, chránit před nárazem, chránit před sálavým teplem apod.). Pokud to vyžaduje produkt, je vhodné uzavřít s přepravní firmou i smlouvu o způsobu přepravy a manipulace, případně využít i zvláštní služby přepravcem poskytované.

#### Závěr

Výroba ZP je velice složitá a zodpovědná činnost, které se musí věnovat velká pozornost ať již ze strany státní či evropské legislativy, norem a následně i vnitřních předpisů firmy. Primární důraz je nutno věnovat vlastní výrobě, nákupu materiálů vhodných pro implantaci, pečlivosti a zodpovědnosti pracovníků, správnému udržování a čistotě výrobních prostor a pracovního prostředí, správnému výběru obalů a způsobu sterilizace, ... **Velká většina otázek by měla být zodpovězena během vývoje zdravotnického prostředku.** Během následné výroby však nesmíme „usnout na vavřínech“, protože pouze neustálým sledováním dodržování systému managementu kvality, správné výrobní praxe a návyků pracovníků, neustálým proškolením a opakováním principů, sledováním produktu po jeho dodání a implantaci, nejnovějších technologií a materiálů, sledováním aktualizované a nové legislativy a norem, školením lékařů a distributorů, ..., můžeme nabýt jistoty, že náš produkt je správně používán a pomůže zkvalitnit život pacienta.

Dotkli jsme se této problematiky, ale naplňování v praxi je mnohem obsáhlejší.

Práce neprošla jazykovou ani grafickou úpravou.

## Seznam použité literatury

- [1] 2. PIC/S: PI 006-2 Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, No sterile. Process Validation, Clearing Validation, 2004
- [2] ČSN EN 556 Sterilizace zdravotnických prostředků – Požadavky na balené sterilizované zdravotnické prostředky označované jako „Sterilní“. Praha ČNI
- [3] ČSN EN 868-5 Obalové materiály a systémy balení zdravotnických prostředků určených ke sterilizaci – Část 5: Teplem uzavíratelné a samolepicí průhledné sáčky a hadice z laminovaných folií papír – plast – Požadavky a zkušební metody. Praha ČNI
- [4] ČSN EN 980:2009 Značky pro označování zdravotnických prostředků. Praha ČNI, 2009
- [5] ČSN EN 1041:2009 Informace výrobce zdravotnických prostředků. Praha ČNI
- [6] ČSN EN ISO 9000:2006 Systémy managementu kvality – Základní principy a slovník. Praha ČNI, 2006
- [7] ČSN EN ISO 9001:2009 Systémy managementu kvality – Požadavky (ISO 9001:2008). Praha ČNI, 2009
- [8] ČSN EN ISO 10012 Systémy managementu kvality – Požadavky na procesy měření a měřicí vybavení. Praha ČNI, 2009
- [9] ČSN EN ISO 10993-1 až 18 Biologické hodnocení prostředků zdravotnické techniky – Část 1 Pokyny pro výběr zkoušek a navazující normy. Praha ČNI
- [10] ISO/TS 10993-19:2006 Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physic-chemical, morphological and topographical characterization of materials (dosud nebyla převzata jako ČSN). Praha ČNI
- [11] ČSN P ISO/TS 10993-20 Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 20: Zásady a metody imunotoxikologického zkoušení zdravotnických prostředků. Praha ČNI
- [12] ČSN EN ISO 11135-1 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace ethylenoxidem – Část 1: Požadavky na vývoj, validaci a průběžnou kontrolu sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky. Praha ČNI
- [13] ČSN P CEN ISO/TS 11135-2 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace ethylenoxidem – Část 2: Pokyny pro použití ISO 11135-1
- [14] ČSN EN ISO 11138-2 Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Biologické indikátory – Část 2: Biologické indikátory pro sterilizaci ethylenoxidem. Praha ČNI
- [15] ČSN EN ISO 11607-1 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 1: Požadavky na materiály, systémy sterilní bariéry a systémy balení (ISO 11607-1:2006). Praha ČNI, 2006
- [16] ČSN EN ISO 11607-2 Obaly pro závěrečně sterilizované zdravotnické prostředky – Část 2: Validace požadavků na proces tvarování, utěsnění a sestavení. Praha ČNI, 2006
- [17] ČSN EN ISO 11737-1:2007 Sterilizace zdravotnických prostředků – Mikrobiologické metody – Část 1: Stanovení populace mikroorganismů na výrobcích. Praha ČNI
- [18] ČSN EN 12006-2 Neaktivní chirurgické implantáty – Zvláštní požadavky na srdeční a cévní implantáty Část 2: Cévní protězy včetně konduktů srdečních chlopní. Praha ČNI
- [19] ČSN EN 12006-3 Neaktivní chirurgické implantáty – Zvláštní požadavky na srdeční a cévní implantáty – Část 3: Endovaskulární implantáty. Praha ČNI
- [20] ČSN EN ISO 13485:2003 (Zdravotnické prostředky – Systémy managementu jakosti – Požadavky pro účely předpisů. Praha ČNI, 2003
- [21] ČSN EN ISO 14001:2005 – Systémy environmentálního managementu – Požadavky s návodem pro použití (ISO 14001:2004). Praha ČNI, 2005
- [22] ČSN EN ISO 14630:2009 Neaktivní chirurgické implantáty – Všeobecné požadavky. Praha ČNI, 2009
- [23] ČSN EN ISO 14644-1:2000 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 1: Klasifikace čistoty vzduchu. Praha ČNI

- [24] ČSN EN ISO 14644-2:2001 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 2: Specifikace zkoušení a sledování pro průběžné ověřování shody s ISO 14644-1. Praha ČNI
- [25] ČSN EN ISO 14698-1 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Regulace biologického znečištění - Část 1: Hlavní principy a metody. Praha ČNI
- [26] ČSN EN ISO 14698-2 Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Regulace biologického znečištění – Část 2: Vyhodnocení a výklad údajů o biologickém znečištění. Praha ČNI
- [27] ČSN EN ISO 14971:2009 Zdravotnické prostředky – Aplikace řízení rizika na zdravotnické prostředky. Praha ČNI, 2009
- [28] ČSN EN ISO/IEC 17050-1, 2 Posuzování shody – Prohlášení dodavatele o shodě. Praha ČNI
- [29] ČSN EN ISO 19011:2003 Směrnice pro auditování QMS a/nebo systému environmentálního managementu. Praha ČNI, 2003
- [30] ČSN EN ISO 25539-1 Kardiovaskulární implantáty – Endovaskulární prostředky – Část 1: Endovaskulární protézy. Praha ČNI
- [31] ČSN EN ISO 25539-2 Kardiovaskulární implantáty – Endovaskulární prostředky – Část 2: Vaskulární stenty. Praha ČNI
- [32] ČSN EN 62366:2008 Zdravotnické prostředky – Aplikace stanovení použitelnosti na zdravotnické prostředky (EN 62366:2008). Praha ČNI, 2008
- [33] MEDDEV 2.12-1 rev 6 – Guidelines on a Medical Devices Vigilance System
- [34] MEDDEV 2.7.1 Guidelines on a Medical Devices (evaluation of clinical data)
- [35] Nařízení vlády 173/1997 Sb., kterým se stanoví vybrané výrobky k posouzení shody. Praha MV, 1997
- [36] Nařízení vlády č. 179/1997, kterým se stanoví grafická podoba české značky shody, její provedení a umístění na výrobku. Praha MV, 1997 – zrušeno 1. 5. 2004
- [37] Nařízení vlády č. 154/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotní prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů (90/385/EHS, ve znění 93/42/EHS a 93/68/EHS). Praha MV, 2004
- [38] Nařízení vlády 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky ve znění pozdějších předpisů. Praha MV, 2004
- [39] Nařízení vlády 453/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. Praha MV, 2004
- [40] SLP-5 Dokumenty správné laboratorní praxe OECD. Platnost od 1.6.2003. Věstník SÚKL, 2003
- [41] SLP-6 verze 2 – Národní program shody se zásadami SLP. Principy monitorování shody se zásadami správné laboratorní praxe, platnost od 1.11.2009. Věstník SÚKL, 2009
- [42] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES ze dne 27. října 1998 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro, dostupná na <http://www.unmz.cz/cz/30/smernice/31998L0079-CS.htm>
- [43] Směrnice rady 90/385/EHS z 20. června 1990 o sblížení právních předpisů členských států pro aktivní implantabilní zdravotnické prostředky, Směrnice rady 93/68/EHS Rada z 22. července 1993 (kterou se mění Směrnice 90/385/EHS - aktivní implantabilní zdravotnické prostředky). Lucemburk Úřední věstník EU, 1990
- [44] Směrnice rady 93/42/EHS týkající se zdravotnických prostředků ve znění Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2007/47/ES z 5.9.2007 (ČJ verze z 21.9.2007). Lucemburk Úřední věstník EU, 1993
- [45] Vyhláška 11/2005 Sb., kterou se stanoví druhy zdravotnických prostředků se zvýšeným rizikem pro uživatele nebo třetí osoby a o sledování těchto prostředků pro jejich uvedení na trh. Praha MV, 2005

- [46] Vyhláška 195/2005 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení vzniku a šíření infekční onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotních zařízení a ústavů sociální péče. Praha MV, 2005
- [47] Vyhláška 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků. Praha MV, 2008
- [48] Vyhláška 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv. Praha MV, 2008
- [49] Vyhláška č. 219/2004 Sb. Vyhláška o zásadách správné laboratorní praxe. Praha MV, 2004
- [50] Vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv. Praha MV, 2008
- [51] Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 316/2000 Sb., kterou se stanoví náležitosti závěrečné zprávy o klinickém hodnocení zdravotnického prostředku. Praha MV, 2000
- [52] Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 501/2000 Sb., kterou se stanoví formy a způsoby ohlašování nežádoucích příhod zdravotnických prostředků, jejich evidování, šetření a vyhodnocování, dokumentace a její uchování a následné sledování s cílem předcházení vzniku nežádoucích příhod, zejména jejich opakování (vyhláška o nežádoucích příhodách zdravotnických prostředků). Praha MV, 2000
- [53] VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků. Věstník SÚKL, 2008
- [54] VYR-32 Doplněk 15 Kvalifikace a validace. Věstník SÚKL, 2008
- [55] VYR-32 verze 2 Pokyny pro správnou výrobní praxi. Věstník SÚKL, 2006
- [56] VYR-36 Čisté prostory, platný od 1. 3. 2009. Věstník SÚKL, 2009
- [57] Zákon č. 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu. Praha FMV, 1966
- [58] Zákon 505/1990 Sb. o metrologii. Praha MV, 1990
- [59] Zákon č. 22/1997 Sb. o technických požadavcích na výrobky. Praha MV, 1997
- [60] Zákon 123/2000 Sb. zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o zdravotnických prostředcích). Praha MV, 2000
- [61] Zákon č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů. Praha MV, 2000
- [62] Zákon 102/2001 o obecné bezpečnosti výrobků. Praha MV, 2001
- [63] Zákon 378/2007 Sb. o léčivech. Praha MV, 2007
- [64] ZP-20 – Systém vigilance a systém povýrobního dozoru u zdravotnických prostředků včetně sledování nežádoucích příhod a systému jejich hlášení v České republice. Věstník SÚKL, 2004
- [65] Harmonizované a určené normy k NV 336/2004 Sb., dostupné na stránkách ÚNMZ [http://www.sgpstandard.cz/editor/files/tech\\_poz/tech\\_poz/cr/pp\\_cr/zp/hn\\_336\\_2004/hn\\_336\\_2004.doc](http://www.sgpstandard.cz/editor/files/tech_poz/tech_poz/cr/pp_cr/zp/hn_336_2004/hn_336_2004.doc)
- [66] Přehled dokumentů pro farmaceutický průmysl, dostupné na stránkách Evropské komise [http://ec.europa.eu/health/human-use/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/index_en.htm)
- [67] Přehled dokumentů pro výrobce ZP, dostupné na stránkách Evropské komise [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/regulatory-framework/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/regulatory-framework/index_en.htm)  
[http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/documents/harmonised-standards-legislation/list-references/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/documents/harmonised-standards-legislation/list-references/medical-devices/index_en.htm)
- [68] EU Legislation – Eudralex [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)
- [69] Stránky SÚKL – činnosti, dostupné na <http://www.sukl.cz/sukl>
- [70] Stránky ÚNMZ dostupné na <http://www.unmz>