

DIN EN ISO 11608-1



ICS 11.040.25

Ersatz für
DIN EN ISO 11608-1:2015-04

**Kanülenbasierte Injektionssysteme zur medizinischen Verwendung –
Anforderungen und Prüfverfahren –
Teil 1: Kanülenbasierte Injektionssysteme (ISO 11608-1:2022);
Deutsche Fassung EN ISO 11608-1:2022**

Needle-based injection systems for medical use –
Requirements and test methods –
Part 1: Needle-based injection systems (ISO 11608-1:2022);
German version EN ISO 11608-1:2022

Systèmes d'injection à aiguille pour usage médical –
Exigences et méthodes d'essai –
Partie 1: Systèmes d'injection à aiguille (ISO 11608-1:2022);
Version allemande EN ISO 11608-1:2022

Gesamtumfang 94 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 11608-1:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 84 „Devices for administration of medicinal products and catheters“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-02-01 AA „Injektionssysteme“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

IEC 60068-2-6:2007	siehe	DIN EN 60068-2-6 (VDE 0468-2-6):2008-10
IEC 60068-2-30:2005	siehe	DIN EN 60068-2-30:2006-06
IEC 60529	siehe	DIN EN 60529 (VDE 0470-1)
IEC 60601-1 (all parts)	siehe	DIN EN 60601-1 (VDE 0750-1) (alle Teile)
IEC 60601-2-24:2012	siehe	DIN EN 60601-2-24 (VDE 0750-2-24):2016-04
IEC 62366-1	siehe	DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1)
ISO 5479	siehe	DIN ISO 5479
ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-7	siehe	DIN EN ISO 10993-7
ISO 10993-9	siehe	DIN EN ISO 10993-9
ISO 10993-13	siehe	DIN EN ISO 10993-13
ISO 10993-15	siehe	DIN EN ISO 10993-15
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 10993-18	siehe	DIN EN ISO 10993-18
ISO 11040-8	siehe	DIN ISO 11040-8
ISO 11608 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11608 (alle Teile)
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2021-12
ISO 14253-1	siehe	DIN EN ISO 14253-1
ISO 14971:2019	siehe	DIN EN ISO 14971:2022-04
ISO 16269-6	siehe	DIN ISO 16269-6
ISO 23908	siehe	DIN EN ISO 23908
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 11608-1:2015-04 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Inhalte wurden in andere Teile der Normenreihe ISO 11608, soweit erforderlich, verschoben (siehe Bild 1);
- b) es wurde klargestellt, dass es sich bei einer in diesem Dokument als „Benutzer“ bezeichneten Person um den Patienten handelt, der das Therapeutikum erhält, und nicht um eine Gesundheitsfachkraft, die das Medikament verordnet (siehe Abschnitt 1);
- c) der Begriff „Bolus“ wurde definiert und es wurde überprüft, dass dieses Dokument im Wesentlichen die Verabreichung eines Bolus (feststehende Dosis) behandelt (nicht eines basalen Bolus), um den Begriff von der Definition in IEC 60601-2-24 abzugrenzen (siehe Abschnitt 1);
- d) die Verweisungen auf ISO 13485, ISO 14971 und IEC 62366-1 wurden klargestellt (siehe 5.1.2, 5.3 und 5.4) und jegliche Verweisung auf eine gleichwertige Norm weggelassen;
- e) der Begriff „wesentliches Leistungsmerkmal“ wurde entfernt und der Begriff „Primärfunktionen“ definiert – als diejenigen Funktionen, deren Ausfall „direkt“ zu einem „neuen und nicht annehmbaren Schaden“ führen würde. Dadurch soll die Verwechslungsmöglichkeit mit dem in IEC 60601-1 gebrauchten Begriff „wesentliches Leistungsmerkmal“ beseitigt werden (siehe 5.7.2, Abschnitt 7 und Anhang H). Darüber hinaus erfolgte eine Präzisierung auf „nicht annehmbaren Schaden“ anstelle von „Risiko“;
- f) die Empfehlungen für die Stichprobenumfänge wurden hinsichtlich der Primärfunktionen (Abschnitt 7) klargestellt, die Anzahl der Regeln von 3 auf 2 reduziert (siehe 7.4.2.1) und die empfohlenen Stichprobenumfänge aktualisiert (siehe Tabelle 3), zudem wurde bestätigt, dass ein abweichender Stichprobenumfang gewählt werden kann, wenn dieser begründet wird [siehe Abschnitt 9 g)];
- g) die Begründung für unterschiedliche Stichprobenumfänge bei der Freifallprüfung zwischen den Systembezeichnungen A/B und C/D wurde klargestellt (siehe 10.3.1 und Anhang A);
- h) es wurde eine Unterscheidung bei den Beleuchtungsstärken bezüglich der Lesbarkeit für den Benutzer – der Fähigkeit des Benutzers, die Markierung unter üblichen Gebrauchsbedingungen (siehe 11.2) und bei der Prüfung auf Beschädigungen (siehe 11.3) zu lesen – vorgenommen;
- i) die Begründungen in Anhang A wurden erweitert, um die Abschnitte des gesamten Dokuments zu behandeln;
- j) redaktionelle Überarbeitung der Norm.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 11608-1: 2001-05, 2012-12, 2015-04

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 60068-2-6 (VDE 0468-2-6):2008-10, *Umgebungseinflüsse — Teil 2-6: Prüfverfahren — Prüfung Fc: Schwingen (sinusförmig) (IEC 60068-2-6:2007); Deutsche Fassung EN 60068-2-6:2008*

DIN EN 60068-2-30:2006-06, *Umgebungseinflüsse — Teil 2-30: Prüfverfahren — Prüfung Db: Feuchte Wärme, zyklisch (12 + 12 Stunden) (IEC 60068-2-30:2005); Deutsche Fassung EN 60068-2-30:2005*

DIN EN 60529 (VDE 0470-1), *Schutzarten durch Gehäuse (IP-Code)*

DIN EN 60601-1 (VDE 0750-1) (alle Teile), *Medizinische elektrische Geräte*

DIN EN 60601-2-24 (VDE 0750-2-24):2016-04, *Medizinische elektrische Geräte — Teil 2-24: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von Infusionspumpen und Infusionsreglern (IEC 60601-2-24:2012); Deutsche Fassung EN 60601-2-24:2015*

DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1), *Medizinprodukte — Teil 1: Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-7, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände*

DIN EN ISO 10993-9, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten*

DIN EN ISO 10993-13, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren*

DIN EN ISO 10993-15, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen*

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*

DIN EN ISO 10993-18, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen für Medizinprodukte im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 11608 (alle Teile), *Kanülenbasierte Injektionssysteme zur medizinischen Verwendung — Anforderungen und Prüfverfahren*

DIN EN ISO 13485:2021-12, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021*

DIN EN ISO 14253-1, *Geometrische Produktspezifikationen (GPS) — Prüfung von Werkstücken und Messgeräten durch Messen — Teil 1: Entscheidungsregeln für den Nachweis von Konformität oder Nichtkonformität mit Spezifikationen*

DIN EN ISO 14971:2022-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2019); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2019 + A11:2021*

DIN EN ISO 23908, *Schutz vor Stich- und Schnittverletzung — Anforderungen und Prüfverfahren — Schutzeinrichtungen für einmalig zu verwendende Kanülen zur subkutanen Injektion, Kathetereinführungen und Kanülen zur Blutentnahme*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

DIN ISO 5479, *Statistische Auswertung von Daten — Tests auf Abweichung von der Normalverteilung*

DIN ISO 11040-8, *Vorgefüllte Spritzen — Teil 8: Anforderungen und Prüfverfahren für vorgefüllte Spritzen*

DIN ISO 16269-6, *Statistische Auswertung von Daten — Teil 6: Ermittlung von statistischen Anteilsbereichen*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Kanülenbasierte Injektionssysteme
zur medizinischen Verwendung —
Anforderungen und Prüfverfahren —
Teil 1: Kanülenbasierte Injektionssysteme
(ISO 11608-1:2022)**

Needle-based injection systems for medical use —
Requirements and test methods —
Part 1: Needle-based injection systems
(ISO 11608-1:2022)

Systèmes d'injection à aiguille pour usage médical —
Exigences et méthodes d'essai —
Partie 1: Systèmes d'injection à aiguille
(ISO 11608-1:2022)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 2. Januar 2022 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Vorwort	6
Einleitung	8
1 Anwendungsbereich	11
2 Normative Verweisungen	11
3 Begriffe	12
4 Symbole und Abkürzungen	16
5 Anforderungen	17
5.1 Allgemeines	17
5.2 Systembezeichnungen	19
5.3 Vorgehen bei der Risikoanalyse	19
5.4 Gebrauchstauglichkeitsorientierte Entwicklung	20
5.5 Messunsicherheit und Übereinstimmung mit Spezifikationen	20
5.6 Allgemeine Anforderungen an die Ausführung	20
5.7 Ausführungsverifizierung	23
5.7.1 Allgemeines	23
5.7.2 Auf Primärfunktionen bezogene Anforderungen	23
6 Reagens und Prüfgerät	24
6.1 Allgemeines	24
6.2 Prüflüssigkeit	25
6.3 Prüfoberfläche für die Freifall-Prüfung	25
7 Beurteilung der Dosiergenauigkeit und anderer Primärfunktionen	25
7.1 Allgemeines	25
7.2 Dosiergenauigkeit	25
7.2.1 Allgemeines	25
7.2.2 Dosierbereiche	26
7.2.3 Dosiseinstellungen	27
7.3 Probenahme für andere Primärfunktionen	28
7.4 Beurteilung	28
7.4.1 Allgemeines	28
7.4.2 Bestimmung der Grenzwerte der Dosiergenauigkeit	29
7.4.3 Bestimmung des Fehlers der letzten Dosis und der Genauigkeitsgrenzwerte der letzten Dosis (Systembezeichnungen A und C)	31
7.4.4 Berechnung des Wirkungsgrades der Dosisabgabe (Systembezeichnungen B1 und D1, durch den Benutzer befüllt)	32
7.4.5 Annahmekriterien	32
8 Vorbereitung und Betrieb der NISs	33
9 Prüffall-Matrix	33
10 Prüfverfahren	36
10.1 Allgemeines	36
10.2 Prüffälle für übliche/vorhergesehene Bedingungen	36
10.2.1 Gebrauchsprüfung in kaltem, normalem und warmem Prüfklima	36

10.2.2	Prüfung der Genauigkeit der letzten Dosis (nur Systembezeichnungen A und C).....	37
10.2.3	Lebensdauerprüfung (nur Systembezeichnungen A und B) — Vorbehandlung.....	37
10.3	Prüffälle für Belastungs- bzw. schwierige Bedingungen	37
10.3.1	Prüfung durch freien Fall - Vorbehandlung.....	37
10.3.2	Prüfung bei Lagerung in trockener Hitze - Vorbehandlung.....	39
10.3.3	Prüfung bei Lagerung in der Kälte - Vorbehandlung	40
10.3.4	Prüfung in feuchter Wärme (nur Systembezeichnungen A und B) — Vorbehandlung	40
10.3.5	Prüfung im zyklischen Klima (nur Systembezeichnungen A und B) — Vorbehandlung	41
10.3.6	Schwingungsprüfung — Vorbehandlung.....	41
10.3.7	Transport - Vorbehandlung.....	41
10.3.8	Funktionelle Stabilität - Vorbehandlung	42
10.3.9	Prüfung auf Einfluss einer Flüssigkeitsleckage (nur Systembezeichnungen A und B) - Vorbehandlung.....	42
11	Überprüfung.....	43
11.1	Allgemeines	43
11.2	Lesbarkeit der Markierungen.....	43
11.3	Mängelfreiheit	43
12	Mit dem NIS bereitgestellte Informationen	44
12.1	Allgemeines	44
Anhang A (informativ)	Begründung der Prüfung.....	45
A.1	Messunsicherheit (siehe 5.5)	45
A.2	Prüfgerät (siehe 6.1)	45
A.3	Prüfanforderungen (siehe Abschnitt 10).....	45
A.3.1	Allgemeine Prüfanforderungen (siehe 10.1)	45
A.3.2	Übliche/vorhergesehene Bedingungen	46
A.3.3	Belastungs- bzw. schwierige Bedingungen	46
A.4	Prüfung auf Mängelfreiheit (siehe 11.3).....	49
Anhang B (normativ)	Ein- und zweiseitige Toleranzgrenzfaktoren, k (für normal verteilte Daten)...	50
Anhang C (informativ)	Biologische Bewertung nach ISO 10993-1.....	62
C.1	Allgemeines	62
C.2	Anwendbarkeit auf NISs.....	62
C.2.1	Allgemeines	62
C.2.2	Art des Körperkontakts bei NISs	63
C.2.3	Expositionsdauer bei NISs.....	63
Anhang D (informativ)	Funktionelle Stabilität.....	64
D.1	Allgemeines	64
D.2	Funktionelle Stabilität (siehe 10.3.8)	64
D.2.1	Allgemeines	64
D.2.2	Haltbarkeitsdauer.....	64
D.2.3	Gebrauchslebensdauer	64
D.2.4	Haltbarkeitsdauer von NIS-Bestandteilen	65
Anhang E (normativ)	Gebrauchsanleitung, Kennzeichnung und altersgruppenbezogener Warnhinweis.....	66
E.1	Leitfaden zum Inhalt der Gebrauchsanleitung.....	66
E.2	Kennzeichnung.....	67
Anhang F (informativ)	Begründung für die empfohlenen Stichprobenumfänge	68
F.1	Allgemeines	68
F.2	Variablen-Prüfung	68
F.3	Attribut-Prüfung.....	69
F.4	Flussdiagramm zur Prüfungsauswahl	71

Anhang G (informativ) Überlegungen bei der Beurteilung des Einflusses auf Primärfunktionen aufgrund einer Einwirkung des Arzneimittels oder eines Kontakts mit ihm	74
G.1 Allgemeines	74
G.2 Vorgeschlagenes Prüfprotokoll.....	75
G.2.1 Auswahl der Prüfungen.....	75
G.2.2 Anforderungen an die Stichproben.....	75
G.2.3 Beurteilung des Einflusses der Einwirkzeit.....	75
G.2.4 Beurteilung des Einflusses der wiederholten Einwirkung.....	75
G.2.5 Vorgeschlagene Annahmekriterien.....	76
Anhang H (informativ) Einführung der Primärfunktionen	77
H.1 Allgemeines	77
H.1.1 Unterschied zwischen der Verwendung der Begriffe „Risiko“ und „Schaden“	80
H.2 Festlegung der Primärfunktionen.....	80
H.2.1 Allgemeines	80
H.2.2 Festlegung der Primärfunktionen nach Kriterium (A).....	82
H.2.3 Festlegung der Primärfunktionen nach dem Kriterium (B) eines nicht annehmbaren Schadens	83
H.2.4 Konstruktionsspezifikationen, die nicht als Primärfunktionen bezeichnet werden.....	84
H.3 Beispiele.....	84
Literaturhinweise.....	87

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 11608-1:2022) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 84 „Devices for administration of medicinal products and catheters“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 205 „Nicht aktive Medizinprodukte“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis November 2022, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Mai 2025 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 11608-1:2015.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 11608-1:2022 wurde von CEN als EN ISO 11608-1:2022 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 84, *Devices for administration of medicinal products and catheters*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 205, *Nicht aktive Medizinprodukte*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese vierte Ausgabe ersetzt die dritte Ausgabe (ISO 11608-1:2014), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- Inhalte wurden in andere Teile der Normenreihe ISO 11608, wie jeweils zutreffend, verschoben (siehe Bild 1).
- Eine Formulierung wurde hinzugefügt, um den Fall zu behandeln, wenn ein Plattform-NIS für verschiedene Therapeutika oder Benutzer verwendet wird.
- Es wurde klargestellt, dass es sich bei einer in diesem Dokument als „Benutzer“ bezeichneten Person um den Patienten handelt, der das Therapeutikum erhält, und nicht um eine Gesundheitsfachkraft, die das Medikament verordnet (siehe Abschnitt 1).
- Der Begriff „Bolus“ wurde definiert und es wurde überprüft, dass dieses Dokument im Wesentlichen die Verabreichung eines Bolus (feststehende Dosis) behandelt (nicht eines basalen Bolus), um den Begriff von der Definition in IEC 60601-2-24 abzugrenzen (siehe Abschnitt 1).
- Die Verweisungen auf ISO 13485, ISO 14971 und IEC 62366-1 wurden klargestellt (siehe 5.1.2, 5.3 und 5.4) und jegliche Verweisung auf eine gleichwertige Norm weggelassen.

- Der Begriff „wesentliches Leistungsmerkmal“ wurde entfernt und der Begriff „Primärfunktionen“ definiert – als diejenigen Funktionen, deren Ausfall „direkt“ zu einem „neuen und nicht annehmbaren Schaden“ führen würde. Dadurch soll die Verwechslungsmöglichkeit mit dem in IEC 60601-1 gebrauchten Begriff „wesentliches Leistungsmerkmal“ beseitigt werden (siehe 5.7.2, Abschnitt 7 und Anhang H). Darüber hinaus erfolgte zusätzlich zu „Risiko“ eine Fokussierung auf „nicht annehmbaren Schaden“.
- Die Empfehlungen für die Stichprobenumfänge wurden hinsichtlich der Primärfunktionen (Abschnitt 7) klargestellt, die Anzahl der Regeln von 3 auf 2 reduziert (siehe 7.4.2.1) und die empfohlenen Stichprobenumfänge aktualisiert (siehe Tabelle 3), zudem wurde bestätigt, dass ein abweichender Stichprobenumfang gewählt werden kann, wenn dieser begründet wird [siehe Abschnitt 9 g)].
- Die Begründung für unterschiedliche Stichprobenumfänge bei der Freifallprüfung zwischen den Systembezeichnungen A/B und C/D wurde klargestellt (siehe 10.3.1 und Anhang A).
- Es wurde eine Unterscheidung bei den Beleuchtungsstärken bezüglich der Lesbarkeit für den Benutzer – der Fähigkeit des Benutzers, die Markierung unter üblichen Gebrauchsbedingungen (siehe 11.2) und bei der Prüfung auf Beschädigungen (siehe 11.3) zu lesen – vorgenommen.
- Die Begründungen in Anhang A wurden erweitert, um die Abschnitte des gesamten Dokuments zu behandeln.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 11608 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Dieses Dokument behandelt kanülenbasierte Injektionssysteme (als NISs bezeichnet), die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Es stellt Leistungsanforderungen und Merkmale zur Verfügung, damit Veränderungen in der Gestaltung nicht unnötig eingeschränkt werden. Dieses Dokument gilt nicht für kanülenlose Injektionsgeräte.

Aufgrund der erwarteten Variabilität in der Ausführung von NISs tendiert dieses Dokument dazu, die Ergebnisse des Ausführungsaufwandes anstelle der physikalischen und baulichen Anforderungen festzulegen, die als Grundlage für die NIS-Ausführung benutzt werden.

Die Normenreihe ISO 11608 behandelt „handgehaltene“ oder „am Körper getragene“ Arzneimittelabgabesysteme (OBDSs, en: “on-body” delivery systems). Bei einem handgehaltenen System steuern und stabilisieren die Benutzer (Patienten oder Pflegekräfte) das NIS an der Injektionsstelle während der Verabreichung eines diskreten Volumens. Die Abgabezeiten bei diesem Typ von NIS wären daher begrenzt, um eine Instabilität und die Möglichkeit einer Verletzung an der Injektionsstelle zu vermeiden. Bei NISs mit größeren Abgabevolumina oder physikalischen Eigenschaften, die eine längere Zeit für die Abgabe erfordern, könnte ein OBDS unter Umständen praktischer sein. Das OBDS würde dann wahrscheinlich entweder als „am Körper getragenes“ (direkt am Körper befestigt, z. B. mittels eines Klebstoffs) oder „patientengetragenes“ System (indirekt befestigt, z. B. ein Katheter, befestigt an einem OBDS, das sich in einem Rucksack oder in einer Tasche befindet) realisiert. Bei beiden Konfigurationen würde die zur Abgabe eines diskreten Volumens benötigte Zeit oder Geschwindigkeit eher auf der Verträglichkeit oder leichten Handhabung als auf der klinischen Relevanz (z. B. Wirksamkeit der Medikation) beruhen, wie dies bei Insulin-Patch-Pumpen oder herkömmlichen Infusionspumpen (z. B. IEC 60601-2-24, ISO 28620), die mit einer kontinuierlichen Abgabe (z. B. von Insulin) verbunden sind, der Fall wäre. Auch wenn dieses Dokument bestimmungsgemäß nicht direkt auf diese Pumpenprodukte anzuwenden ist, so enthält es dennoch Anforderungen und Prüfverfahren, die bei deren Entwicklung und Evaluierung unterstützend genutzt werden können.

Die Normenreihe ISO 11608 stellt Anforderungen an die Ausführungsverifizierung der Konformität des NIS in Übereinstimmung mit seiner Konstruktionsspezifikation. Die in diesen Dokumenten festgelegten Stichprobenpläne, Vorbehandlungskriterien und weitere Aspekte für die Prüfung sind dazu vorgesehen, die Gestaltung auf einem hohen Vertrauensniveau nachzuweisen. Sie sind nicht dazu vorgesehen, Annahmekriterien für die Chargenfreigabe (AQL, Wahrscheinlichkeitsanteil, Eintrittswahrscheinlichkeit usw.) im Zusammenhang mit einem Herstellungsprozess festzulegen. Die Normenreihe ISO 11608 umfasst andere, über die Dosiergenauigkeit hinausgehende Aspekte. Schließlich wird in ihr die Anforderung an die funktionelle Stabilität entwickelt und es werden zusätzliche statistische Ansätze (z. B. die Verwendung von variablen und attributiven Daten) zur Erfüllung der verschiedenen Anforderungen an die NIS-Ausführungsverifizierung bereitgestellt.

Bild 1 veranschaulicht die wechselseitigen Beziehungen zwischen den verschiedenen Teilen der Normenreihe ISO 11608 und weiteren anwendbaren Normen.

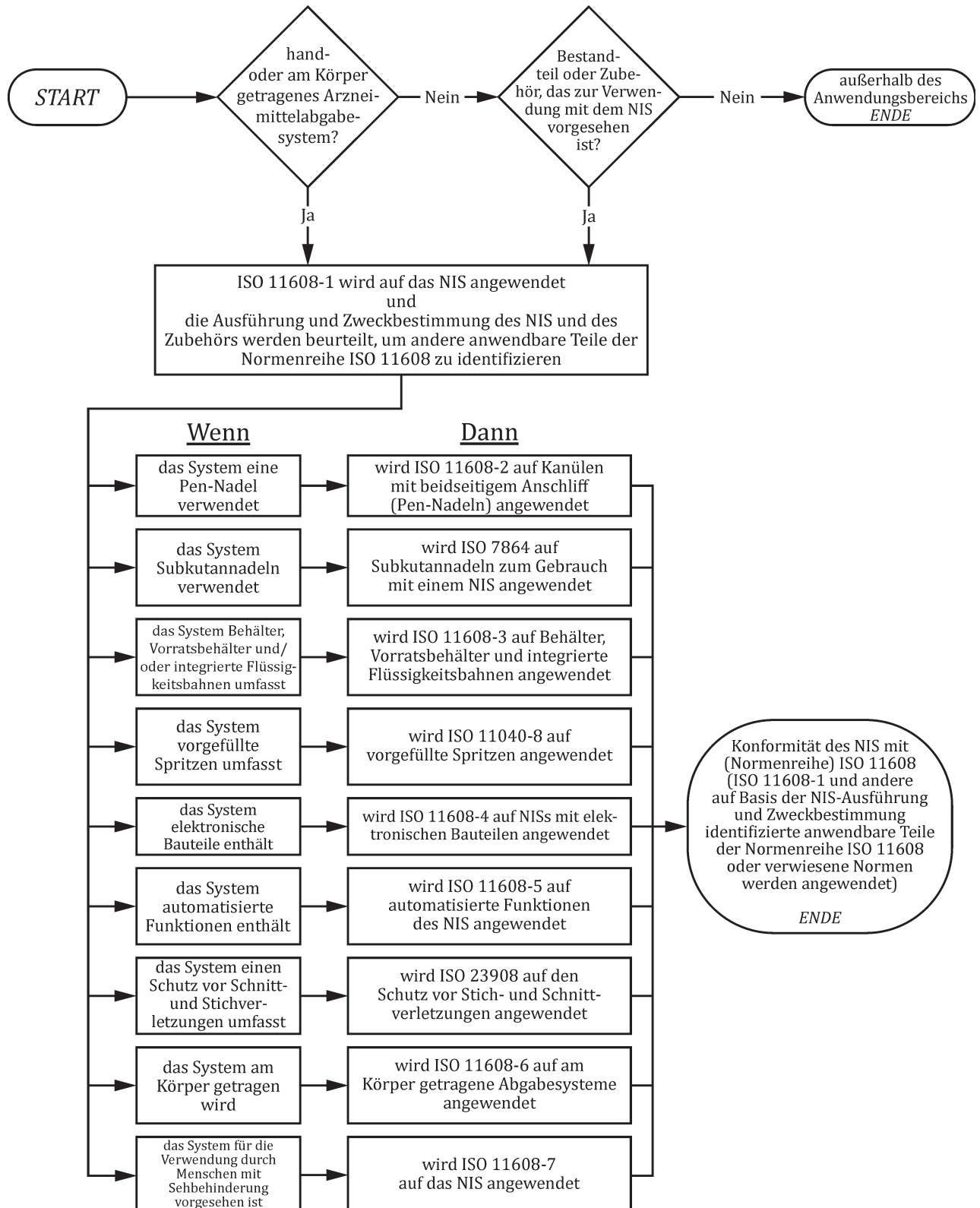


Bild 1 — Wegweiser durch die Normen der Reihe ISO 11608

Die auf die Systemfunktion bezogenen Gestaltungsanforderungen werden zur Unterstützung der Hersteller während der Konstruktionsphase dargelegt. Allerdings ersetzen diese Konstruktionsanforderungen nicht die Systemprüfung der Bauteile und, sofern möglich, die direkte Kommunikation und/oder Qualitätsvereinbarungen zwischen den Herstellern der Systembauteile.

Die zur Herstellung zu verwendenden Werkstoffe werden nicht festgelegt, weil ihre Auswahl von der Konstruktion, der vorgesehenen Verwendung und dem von den einzelnen Herstellern angewendeten Herstellungsprozess abhängt.

Es gibt weitere internationale und nationale Normen, Anleitungsdokumente sowie in einigen Ländern nationale Vorschriften, die für medizintechnische Geräte und pharmazeutische Produkte gelten. Entwickler und Hersteller von NISs werden darin bestärkt zu untersuchen und zu bestimmen, ob es weitere für die Eignung und Sicherheit ihrer Produkte relevante Anforderungen gibt.

Dieses Dokument wurde unter der Voraussetzung verfasst, dass jedes System für jedes Therapeutikum bzw. Arzneimittel, für das es nach der bestimmungsgemäßen Verwendung vorgesehen ist, geprüft und validiert wird. Wenn dasselbe System in der Lage ist, ohne oder nach nur minimalen Änderungen mehr als ein Therapeutikum oder Arzneimittel abzugeben, wird es aufgrund der Beschaffenheit und Einzigartigkeit der Kombination aus Abgabesystem und Therapeutikum bzw. Arzneimittel als ein anderes Produkt angesehen, und jede Kombination sollte in Übereinstimmung mit den Anforderungen dieses Dokuments einzeln behandelt werden. Dies schließt die systemübergreifende Nutzung von Informationen und Daten nicht aus, solange ausreichend Informationen zur Unterstützung der einzigartigen, in Entwicklung befindlichen Kombination vorliegen.

Abschließend wird von den Herstellern erwartet, dass sie den risikobasierten Ansatz während der Konstruktion, Entwicklung und Herstellung des NIS einhalten. Da jedes Produkt verschiedene Arzneimittel abgeben und/oder eine unterschiedliche vorgesehene Verwendung haben kann, kann dies zu produktspezifischen Anforderungen und Prüfverfahren führen, die sich von denen dieses Dokuments unterscheiden. Es wird erwartet, dass ein Risikomanagementprozess angewendet wird, um Folgendes zu begründen und zu dokumentieren:

- Ausschlüsse/Abweichungen von den Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, sofern sie nicht direkt auf das System anwendbar und/oder dafür nicht geeignet sind. Diese neuen oder geänderten Anforderungen können mehr oder weniger einschränkend sein, da sie für das jeweilige NIS (einschließlich des Arzneimittels) einzigartig sind; und
- Ersetzen oder Auslassen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die für ein bestimmtes NIS (einschließlich des Arzneimittels) einzigartig sind, sofern die in diesem Dokument bereitgestellten auf das NIS nicht anwendbar und/oder dafür nicht geeignet sind.

Die in diesem Dokument bereitgestellte Flexibilität ermöglicht, dass es auf viele verschiedene Kombinationen aus Gerät und Arzneimittel anwendbar ist. Eine allgemeine Erklärung der Konformität mit dem Dokument wird dadurch allerdings erschwert. Von daher werden diese Abweichungen, Ausschlüsse, Ersetzungen und Auslassungen, gestützt auf eine angemessene Begründung in der Entwicklungsakte, spezifiziert, wenn eine Erklärung der Konformität mit diesem Dokument abgegeben wird.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen und Prüfverfahren für kanülenbasierte Injektionssysteme (en: needle-based injections systems, NISs) fest, die zur Verwendung bei nur einem Patienten zur Abgabe eines diskreten Volumens (Bolus) eines Arzneimittels vorgesehen sind; die Abgabe kann dabei mit Kanülen oder weichen Kanülen für die intradermale, subkutane und/oder intramuskuläre Abgabe erfolgen und in den Systemen sind vorgefüllte oder durch den Benutzer befüllte, austauschbare oder nicht austauschbare Behälter eingebaut.

Dieses Dokument ist anwendbar für Fälle, bei denen eine vorgefüllte Spritze im NIS eingebaut ist. Allerdings sind eigenständige vorgefüllte Spritzen, wie durch ISO 11040-8 definiert, nicht durch dieses Dokument abgedeckt (siehe die unten aufgeführten Ausschlüsse).

Es ist wichtig zu beachten, dass andere Funktionen und Merkmale der vorgefüllten Spritze, beispielsweise die Dosiergenauigkeit, den Anforderungen (an das abgegebene Volumen) in ISO 11040-8 und nicht dieses Dokuments unterliegen, es sei denn, die Ergänzung wirkt sich auf die Abgabefunktion aus (z. B. ein Mechanismus, der bestimmungsgemäß die Kolbenbewegung einschränkt oder stoppt, wodurch die abgegebene Dosis begrenzt würde). In diesem Fall fällt das System vollständig unter dieses Dokument und die anwendbaren Anforderungen der Normenreihe ISO 11608.

Ausgeschlossen vom Anwendungsbereich sind:

- eigenständige vorgefüllte Spritzen, wie durch ISO 11040-8 definiert (mit den oben erwähnten Ausnahmen);
- NISs, die eine kontinuierliche Abgabe liefern und eine Abgaberate erfordern, die in der vom Hersteller bereitgestellten Information des Arzneimittels klinisch festgelegt oder von einem Arzt, beruhend auf der klinischen Relevanz (d. h. der Wirksamkeit der Medikation), bestimmt wird, wie dies bei Insulin-Patch-Pumpen oder herkömmlichen Infusionspumpen (z. B. IEC 60601-2-24, ISO 28620), die mit einer kontinuierlichen Abgabe von Arzneimitteln (z. B. von Insulin) verbunden sind, der Fall wäre;
- NISs mit Behältern, die mehrere Male befüllt werden können;
- Anforderungen in Bezug auf Verfahren oder Vorrichtungen im Zusammenhang mit dem Füllen von Behältern durch den Benutzer, es sei denn es handelt sich um vorgesehene Zubehörteile (eine für die Primärfunktion notwendige Komponente, die in der Ausstattung des Originalprodukts enthalten ist oder nicht);
- zum zahnärztlichen Gebrauch vorgesehene NISs;
- NISs, die für andere Verabreichungswege (z. B. intravenös, intrathekal, intraokular) bestimmt sind.

ANMERKUNG Diese ausgeschlossenen Produkte könnten von Elementen in diesem Dokument profitieren, könnten aber auch die Basissicherheit und Wirksamkeit solcher Produkte nicht vollständig erfüllen.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 14971:2019, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 16269-6, *Statistical interpretation of data — Part 6: Determination of statistical tolerance intervals*

ISO 23908, *Sharps injury protection — Requirements and test methods — Sharps protection features for single-use hypodermic needles, introducers for catheters and needles used for blood sampling*

IEC 60529, *Degrees of protection provided by enclosures (IP Code)*

IEC 62366-1, *Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices*

IEC 60068-2-6:2007, *Environmental testing — Part 2-6: Tests — Test Fc: Vibration (sinusoidal)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1 Zubehör

Artikel oder zusätzliches Einzelteil, das in Verbindung mit einem *kanülenbasierten Injektionssystem* (3.15) eingesetzt wird

3.2 Bolus

diskrete Menge eines Arzneimittels

3.3 Behälter

Bestandteil des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), das zur Aufnahme des Arzneimittels verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Behälter können am Herstellungsort in das *kanülenbasierte Injektionssystem* (3.15) integriert oder zum Zeitpunkt der Verwendung in das *kanülenbasierte Injektionssystem* (3.15) eingebaut werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Der Behälter kann der *Primärbehälter* (3.17) sein, falls er vom Hersteller vorgefüllt geliefert wird, oder ein *Vorratsbehälter* (3.20), falls er zum Zeitpunkt der Verwendung befüllt wird.

3.4 abgebbares Volumen

Inhalt des *Behälters* (3.3), der bei Verwendung des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15) entsprechend der *Gebrauchsanleitung* (3.10) ausgestoßen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Das abgebbare Volumen kann geringer sein als das Füllvolumen.

3.5

Konstruktionsspezifikationen

Funktions-, Leistungs-, Gebrauchstauglichkeits- oder Sicherheitsmerkmale eines *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), die ausgehend von Entwicklungsvorgaben, welche während der Ausführungsverifizierung bestätigt werden, entwickelt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Dieses Dokument behandelt vor allem die Ausführungsverifizierung; es legt nicht fest, wie die Ausführung zu validieren ist.

3.6

Wirkungsgrad der Dosisabgabe

Verhältnis des ausgestoßenen Volumens zum Füllvolumen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Abgabeleistung kann benutzt werden, um die *Dosiergenauigkeit* (3.7) für *kanülenbasierte Injektionssysteme* (3.15) zu bewerten, welche so konstruiert sind, dass die durch den Benutzer gefüllten Einzeldosis-Behälter (3.3) vollständig zu leeren sind.

3.7

Dosiergenauigkeit

Differenz zwischen der vorgesehenen Dosis und der abgegebenen Dosis

3.8

Flüssigkeitsbahn

Weg, dem das Arzneimittel von dem *Behälter* (3.3) bis zur vorherbestimmten Abgabestelle folgt

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann einen *Vorratsbehälter* (3.20) mit einschließen.

3.9

funktionelle Stabilität

Fähigkeit eines *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), seine *Primärfunktion* (3.18) über eine festgelegte Zeitspanne und/oder Anzahl von Betätigungen aufrechtzuerhalten

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Anhang D für weitere Informationen.

3.10

Gebrauchsanleitung

IFU, en: instructions for use

vom Hersteller bereitgestellte Anweisungen zur korrekten Handhabung und Bedienung des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15)

3.11

vorgesehene Dosis

Menge des Arzneimittels, deren Abgabe zu einem Zeitpunkt vorgesehen ist

3.12

Gebrauchslebensdauer

Zeitspanne oder Anzahl von Betätigungen, während der bzw. über die das *kanülenbasierte Injektionssystem* (3.15) die *Primärfunktionen* (3.18) aufrechterhält, wenn es entsprechend der *Gebrauchsanleitung* (3.10) verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Systembezeichnungen A und B könnte dies durch die Batterielebensdauer, die Gesamtzahl der abgegebenen Dosen oder eine Kombination dieser oder anderer Faktoren festgelegt sein.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die Systembezeichnungen C und D ab dem Zeitpunkt, an dem die Sterilität nicht mehr gegeben ist bzw. ab dem ersten Öffnen des *Primärbehälters* (3.17) bis zur Abgabe der letzten Dosis.

3.13

vom Hersteller befüllt

vom Hersteller mit dem Arzneimittel befüllt

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe auch *Primärbehälter* (3.17). Siehe ISO 11608-3:2022, Anhang F.

Anmerkung 2 zum Begriff: Das Arzneimittel kann in flüssiger Form oder in lyophilisierter Form mit einem Verdünnungsmittel vorliegen.

3.14

abgebbare Mindestdosis

für ein *kanülenbasiertes Injektionssystem* (3.15) mit der Systembezeichnung B1 bzw. D1, das vom Hersteller befüllt wird, die Mindestdosis, die das System abgeben kann

3.15

kanülenbasiertes Injektionssystem

NIS, en: needle-based injection system

Injektionssystem, das zur parenteralen Verabreichung von Arzneimitteln mithilfe einer Hohlnadel bzw. Kanüle und eines Mehrfachdosis- oder Einzeldosis-Behälters vorgesehen ist

3.16

Dosisvorwahl

bestimmte, zur Injektion vorgesehene Menge eines Arzneimittels, die vor der Verwendung des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15) eingestellt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Dosierungen können durch den Hersteller oder den Benutzer voreingestellt sein.

3.17

Primärbehälter

PCC, en: primary container closure

Behälter (3.3) in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel, dessen Hauptzweck es ist, das Arzneimittel aufzunehmen und bei Transport, Lagerung und Gebrauch zu schützen

Anmerkung 1 zum Begriff: Der PCC wird *vom Hersteller befüllt* (3.13).

3.18

Primärfunktion

Funktion oder Arbeitsweise des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), die, wenn sie beim Gebrauch nicht die den Festlegungen entsprechende Leistung erbringt, direkt zu einem Versagen führen würde, das Arzneimittel über den korrekten Weg abzugeben und/oder direkt zu einem nicht annehmbaren Schaden des Patienten führen würde

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies umfasst zumindest die Funktion der Dosisabgabe, die durch Bewertung der *Dosiergenauigkeit* (3.7) erreicht wird. Siehe auch 5.7.2.

Anmerkung 2 zum Begriff: Primärfunktion bezieht sich auf die Definition der „wesentlichen Leistungsmerkmale“ in IEC 60601-1, unterscheidet sich davon jedoch hinsichtlich der folgenden Aspekte:

- der genauen Abgabe des Arzneimittels über den korrekten Weg, d. h. der klinischen Funktion, unabhängig von der Möglichkeit eines Schadens für den Patienten; und
- der Funktionen und Verwendungen, bei denen ein Versagen eine Situation verursachen kann, in welcher das Produkt unmittelbar zu einem nicht annehmbaren Schaden für den Patienten führt, selbst wenn diese in IEC 60601-1 als „Basissicherheit“ angesehen würden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Siehe Anhang H.

3.19

Betriebsbereitmachen

Handlungen, die den Dosiermechanismus des *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15) in den betriebsbereiten Zustand versetzen

BEISPIEL Entfernen von Luft aus der Flüssigkeitsbahn.

3.20

Vorratsbehälter

leer gelieferter *Behälter* (3.3), der in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel steht, nachdem er durch den Benutzer befüllt worden ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Hauptzweck des Vorratsbehälters besteht darin, das Arzneimittel vor dem Beginn der Dosisabgabe aufzunehmen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe ISO 11608-3:2022, Anhang F.

3.21

Restvolumen

Volumen des Arzneimittels, das im *kanülenbasierten Injektionssystem* (3.15) verbleibt, nachdem die Dosisabgabe abgeschlossen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Fall eines *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), das eine Verbindungsleitung zu einer separaten, nicht integrierten Hohnadel oder Kanüle besitzt, umfasst das Restvolumen das Volumen innerhalb dieser Verbindungsleitung [dies gilt sowohl für einmal verwendbare als auch für wiederverwendbare *kanülenbasierte Injektionssysteme* (3.15)].

3.22

Restanzeige

Skalierung, die den Restbestand des Arzneimittels im *Behälter* (3.3) anzeigt

3.23

Lagerzeit

maximale Zeitspanne (üblicherweise in Monaten oder Jahren gemessen) ab dem Zeitpunkt der am Herstellungsort erfolgten Freisetzung in die Lieferkette bis zum Zeitpunkt der ersten Verwendung

3.24

Systembezeichnung

Mittel zur Abgrenzung verschiedener Typen eines *kanülenbasierten Injektionssystems* (3.15), das berücksichtigt, ob der (Arzneimittel-) *Behälter* (3.3) austauschbar oder nicht austauschbar ist, und ob vorgesehen ist, dass dieser Behälter eine einzelne Dosis oder mehrere Dosen enthalten soll

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Tabelle 1 für die verschiedenen Systembezeichnungen.

3.25

durch den Benutzer befüllt

entweder manuell oder mittels eines automatisierten Prozesses durch den Benutzer aus einem getrennten Behälter für Arzneimittel oder Lösemittel befüllt oder rekonstituiert (z. B. wenn in lyophilisierter Form vorliegend)

4 Symbole und Abkürzungen

P_{meas}	gemessener Wert eines interessierenden Parameters, mit Ausnahme der Dosiergenauigkeit
P_{set}	interessierender Parameter, mit Ausnahme der Dosiergenauigkeit (z. B. Drehmoment beim Einstellvorgang)
V_{set}	eine von vorgewählten Dosierungen (als Volumen in Milliliter angegeben), die zur Bestimmung der Dosiergenauigkeit bei einem vorgegebenen NIS verwendet werden
V_{meas}	der Volumenmesswert für ein vorgegebenes V_{set} , gemessen in Milliliter
G_{meas}	der Gewichtsmesswert für ein vorgegebenes V_{set} , gemessen in Gramm
ρ	die Dichte, angegeben in Gramm je Milliliter
p	Wahrscheinlichkeitsanteil
Y	die Anzahl der für eine vorgegebene Prüfung erforderlichen NISs
R	Prüfreihe, eine Zufallsfolge von verschiedenen geprüften Dosisvolumina
n	Anzahl der Messungen
$\bar{x}$	der Mittelwert der Probe, basierend auf einer Zufallsstichprobe, ein Näherungswert für den wahren Mittelwert
s	die Standardabweichung der Probe, basierend auf einer Zufallsstichprobe, ein Näherungswert für die wahre Standardabweichung
k	k -Wert oder der Toleranzgrenzfaktor, ermittelt aus dem Wahrscheinlichkeitsanteil p , aus dem Vertrauensniveau (95 %) und der Anzahl der durchgeführten Messungen n . Der k -Wert kann dem Anhang B entnommen werden.
R_D	Einstellauflösung (en: dialling resolution), die minimale Dosis-Schrittweite beim Einstellen des NIS
α	der absolute Fehler, in Milliliter, der zur Festlegung der oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für eine vorgewählte Dosis in absoluten Werten verwendet wird
β	der relative Fehler, in Prozent, der zur Festlegung der oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für eine vorgewählte Dosis in relativen Werten verwendet wird
P_T	das Umschlagpunktvolumen (en: transition point volume), in Milliliter, bei dem die oberen und unteren Spezifikationsgrenzen für V_{set} von absoluten Werten zu relativen Werten wechseln: $P_T = (100 \times \alpha) / \beta$
P_{USL}	die obere Spezifikationsgrenze (en: upper specification limit) für ein vorgegebenes P_{set}
P_{LSL}	die untere Spezifikationsgrenze (en: lower specification limit) für ein vorgegebenes P_{set}
V_{USL}	die obere Spezifikationsgrenze(en: upper specification limit) für ein vorgegebenes V_{set}
V_{LSL}	die untere Spezifikationsgrenze (en: lower specification limit) für ein vorgegebenes V_{set}

5 Anforderungen

5.1 Allgemeines

5.1.1 Dieses Dokument behandelt die Anforderungen an das NIS als ein System.

5.1.2 Für die Konstruktion und Entwicklung des NIS kann ein QMS, wie in ISO 13485:2016, 7.3 beschrieben, verwendet werden.

5.1.3 Vor der Ausführungsverifizierung muss der Hersteller die Konstruktionsspezifikation des NIS erstellen, indem er sowohl die für das NIS (z. B. Federkraft zur Betätigung, Auswahl des Werkstoffs) als auch die für das Arzneimittel erforderlichen Merkmale (z. B. Scherkrafteinfluss, Viskosität der Formulierung, Lagerungstemperatur, Verfallsdatum) berücksichtigt. Sobald die Konstruktionsspezifikation erstellt und repräsentative Muster angefertigt worden sind, muss – in Übereinstimmung mit diesem Dokument – die Ausführungsverifizierung des NIS durchgeführt werden.

In Bild 2 ist der Zusammenhang zwischen diesem Dokument und den Konstruktions- und Entwicklungsprozessen dargestellt.

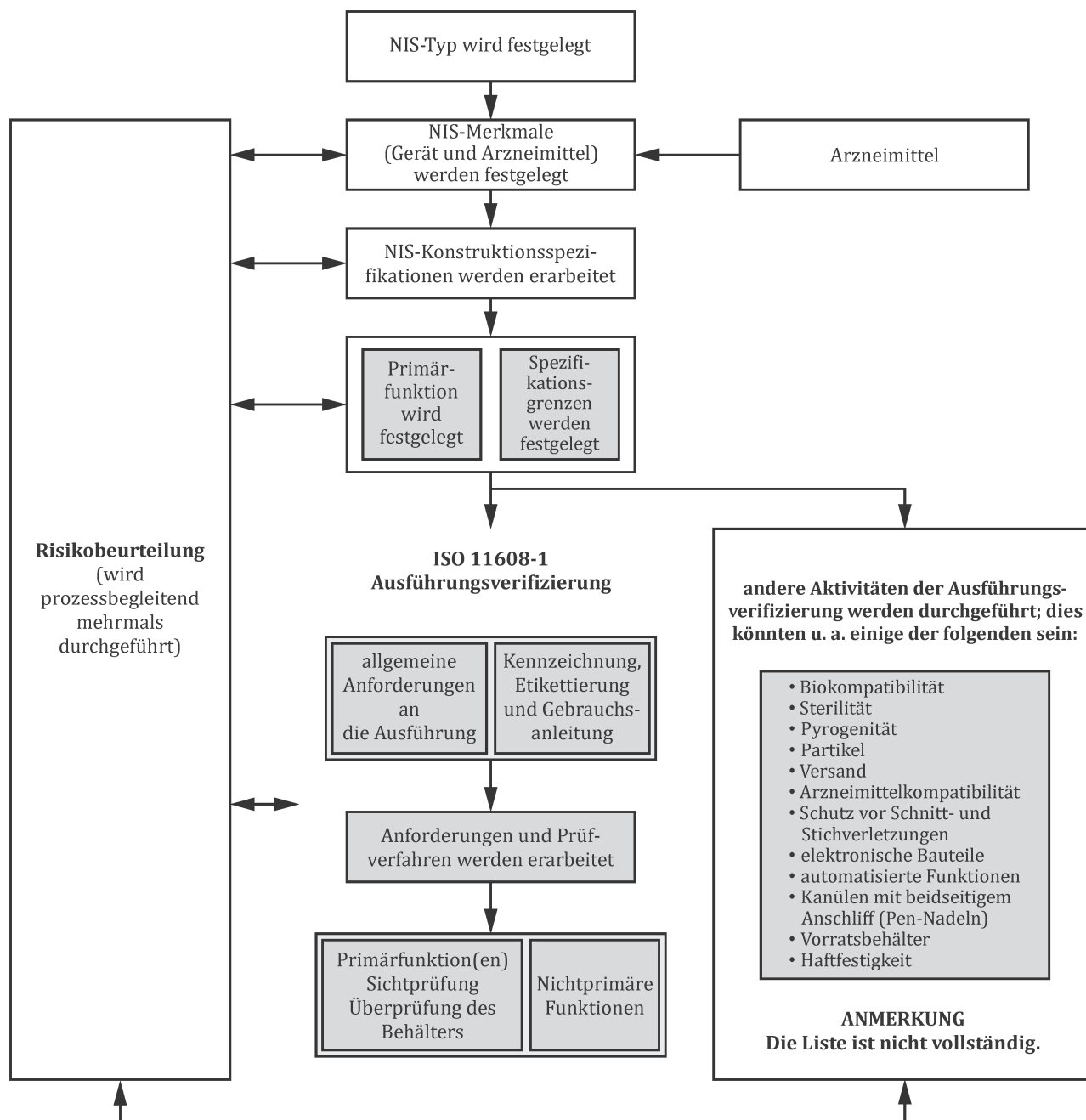


Bild 2 — Ablauf der Ausführungsverifizierung

5.1.4 Der Hersteller muss bestätigen, dass die Konstruktionsmaterialien für den Gebrauch durch die vorgesehene Benutzer-/Patientenpopulation geeignet und die gewählten Werkstoffe mit dem Arzneimittel kompatibel sind.

ANMERKUNG Die Bewertung der Kompatibilität der Werkstoffe wird in anderen Dokumenten behandelt.

5.2 Systembezeichnungen

In Anbetracht der Unterschiede in den NIS-Ausführungen und bei den Behältern (z. B. Mehrfachdosis, Einzeldosis mit Teilentleerung und Einzeldosis mit vollständiger Entleerung) werden die folgenden Systembezeichnungen zur Verfügung gestellt, um einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem zutreffenden Prüfverfahren und Verfahren der Dosiergenauigkeit und dem betreffenden Injektionssystem herstellen zu können. Behälter können entweder vom Hersteller oder vom Benutzer befüllt sein. In Tabelle 1 werden die verschiedenen Systembezeichnungen für NISs aufgezeigt.

Tabelle 1 — Systembezeichnungen

	Mehrfachdosis-Behälter	Einzeldosis-Behälter
NIS mit austauschbarem Behälter	A jeder Behälter hält Mehrfachdosen bereit, deren Größe feststehend oder variabel (durch den Benutzer eingestellt) sein kann	B1 jeder Behälter hält eine Einzeldosis bereit und das gesamte abgebbare Volumen wird ausgestoßen
		B2 jeder Behälter hält eine Einzeldosis bereit und ein Teil des abgebbaren Volumens wird ausgestoßen
NIS mit nicht austauschbarem Behälter, der entweder integriert ist oder vom Benutzer in das NIS eingefügt wird	C der Behälter hält Mehrfachdosen bereit, deren Größe feststehend oder variabel (durch den Benutzer eingestellt) sein kann	D1 der Behälter hält eine Einzeldosis bereit und das gesamte abgebbare Volumen wird ausgestoßen
		D2 der Behälter hält eine Einzeldosis bereit und ein Teil des abgebbaren Volumens wird ausgestoßen

5.3 Vorgehen bei der Risikoanalyse

Der Hersteller muss eine Risikoanalyse, Risikobewertung, Risikobeherrschung und Beurteilung der Annehmbarkeit des Restrisikos nach ISO 14971:2019, Abschnitt 4 bis Abschnitt 8 durchführen.

ANMERKUNG 1 In Anbetracht dessen, dass viele der in diesem Dokument behandelten NIS-Produkte als ein einzigartiges System (d. h. ein Kombinationsprodukt aus Arzneimittel und Gerät) beurteilt werden, wird es Fälle geben, in denen die relevanten Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerte in der Normenreihe ISO 11608 nicht festgelegt sind. Darüber hinaus könnten solche Kriterien, die festgelegt sind, nicht direkt auf das zu beurteilende NIS-Produkt anwendbar und/oder dafür geeignet sein.

Es müssen Risikomanagementinstrumente verwendet werden, um Folgendes zu erreichen:

- Bestimmung der Primärfunktionen des Systems im Zusammenhang mit der vorgesehenen Verwendung des NIS;

- Ermittlung, Erarbeitung und Hinzufügen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die für ein bestimmtes NIS einzigartig sind (unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands, für den das Produkt vorgesehen ist), sofern sie nicht in diesem Dokument bereitgestellt werden.

Alle Hinzufügungen, Löschungen und Veränderungen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, müssen dokumentiert und begründet werden.

ANMERKUNG 2 Weitere Informationen zum Vorgehen bei der Risikoanalyse siehe Einleitung.

ANMERKUNG 3 Das Vorgehen bei der Risikoanalyse kann unter Umständen den vorhersehbaren ungünstigsten Fall („Worst Case“) der NIS-Anwendungsfälle (z. B. regelmäßig vom Benutzer getragenes NIS gegenüber dem bis unmittelbar vor Gebrauch gelagertem NIS) und -bedingungen, die Anforderungen oder Konfigurationen (z. B. Trageposition, NIS-Ausrichtung) mit einschließen.

5.4 Gebrauchstauglichkeitsorientierte Entwicklung

Es muss ein an der Gebrauchstauglichkeit orientiertes Entwicklungsprogramm nach IEC 62366-1 angewendet werden, das die Risiken und Prüfungen bei der Verwendung und/oder Bewertungen als Bestandteil der Konstruktionsverifizierung umfassen muss.

5.5 Messunsicherheit und Übereinstimmung mit Spezifikationen

Die Messunsicherheit muss bewertet und angegeben werden.

ANMERKUNG 1 ISO/IEC Guide 98-3 (GUM) stellt einen Leitfaden in Bezug auf die Messunsicherheit bereit.

Darüber hinaus enthält 6.1 spezifische Anforderungen an die Wiederholpräzision und die Vergleichpräzision der Prüfeinrichtung bei der Messung der Primärfunktionen des NIS.

Beim Nachweis der Konformität der physikalischen Eigenschaften des NIS mit den Spezifikationen muss die Messunsicherheit berücksichtigt werden.

ANMERKUNG 2 ISO 14253-1 gibt einen Leitfaden zu Entscheidungsregeln, um die Konformität oder Nichtkonformität auf der Grundlage geometrischer Produktspezifikationen nachzuweisen.

5.6 Allgemeine Anforderungen an die Ausführung

- a) Das Arzneimittel muss vor dem Gebrauch des NIS sichtbar sein (z. B. vor der Verwendung, während der Vorbereitungsschritte usw.), um eine Sichtprüfung vornehmen zu können.

Falls eine Rekonstitution oder ein Mischen von Stoffen erforderlich ist, um das NIS für die Verwendung vorzubereiten, muss es dem Benutzer durch visuelle oder andere Mittel möglich sein zu bestätigen, dass diese Handlung erfolgreich durchgeführt wurde.

Wenn die Lichtexposition, um dem Benutzer die Betrachtung des Produkts zu ermöglichen, das Arzneimittel und/oder die Therapie ungünstig beeinflussen könnte, muss dies in der Risikobeurteilung behandelt werden.

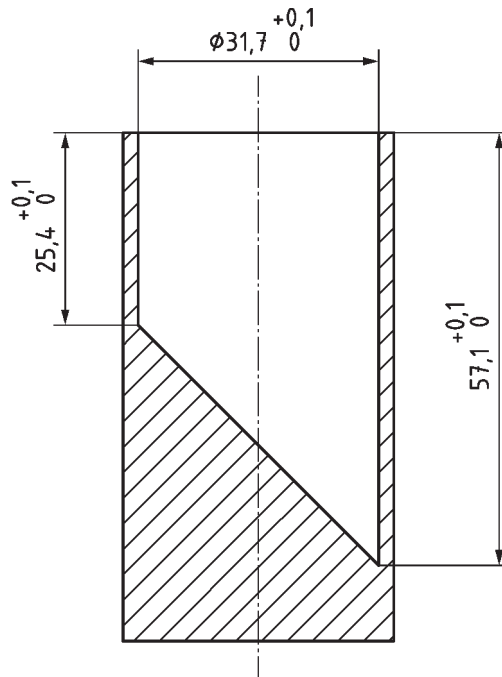
- b) Durch eine Risikobeurteilung muss festgelegt werden, ob eine Restanzeige erforderlich ist und wie viel des zu verabreichenden Volumens sichtbar sein muss.
- c) Mit Ausnahme der Systembezeichnungen B2 und D2 müssen NISs so ausgeführt sein, dass bei Befüllung des Behälters durch den Hersteller das abgebbare Volumen übereinstimmen muss mit dem Volumen, das auf dem Etikett des Behälters, für den sie konstruiert sind, angegeben ist.

- d) Durch den Benutzer befüllte NIS-Vorratsbehälter müssen so ausgeführt sein, dass sie in der Lage sind, auf das vorgesehene abgebbare Volumen befüllt zu werden und dieses abzugeben. Wenn dem Benutzer ein vorab gemessenes Volumen bereitgestellt wird, muss sichergestellt sein, dass der NIS-Vorratsbehälter bei Überführung in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanleitung ausreichend Arzneimittel enthält, um sicherzustellen, dass die vorgesehene Dosis verabreicht wird. Wenn dem Benutzer ein Volumen bereitgestellt wird, das größer ist als eine vorgesehene Einzeldosis, muss eine Rückmeldung an den Benutzer ausgegeben werden, dass ein vorgesehenes Volumen eingefüllt worden ist.

In Fällen, in denen das Volumen vorab gemessen bereitgestellt wird, wird empfohlen, dass das NIS anzeigt, dass ein vorgesehenes Volumen eingefüllt wurde.

Das Risiko einer Unter- und Überfüllung sollte beurteilt werden.

- e) NISs, die vom Benutzer erfordern, die Dosis einzustellen, müssen eine Bestätigung (durch visuelle und entweder taktile und/oder akustische Mittel) der Handlung der Dosiseinstellung aufweisen. Sobald sie eingestellt wurde, muss das NIS eine Anzeige der eingestellten Dosis aufweisen. Diese Angabe kann in den für Arzneimittel charakteristischen Einheiten (z. B. Milliliter, Milligramm, internationale Einheiten) oder in einer für das zu verabreichende Arzneimittel geeigneten Maßeinheit (z. B. Ziffer, Buchstabe, Prozentzahl) angezeigt werden.
- f) Im Falle von NISs, bei denen die Dosis durch den Hersteller voreingestellt ist, muss die Dosis auf der NIS- oder Systemkennzeichnung angegeben werden.
- g) Das NIS muss mindestens mit einer Sichtanzeige die Bereitschaft zur Arzneimittelabgabe anzeigen.
- h) Der Zustand des NIS bei Bereitschaft zum Abgeben einer Dosis muss sich vom Zustand nach der Dosisabgabe unterscheiden. Der Unterschied muss zumindest sichtbar sein.
- i) Das NIS muss durch ein sichtbares, hörbares oder tastbares Signal oder durch eine Kombination hiervon anzeigen, dass die Handlung der Arzneimittelabgabe (z. B. Injektionsstoß) abgeschlossen ist. Diese Mittel (Signale) sollten der vorgesehenen Verwendung des NIS angemessen sein.
- j) NISs mit der Systembezeichnung B2 oder D2 müssen so konstruiert sein, dass es unter den üblichen Bedingungen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nicht möglich sein darf, nach der Betätigung das Restvolumen abzugeben.
- k) NISs mit verstellbarer Dosis und der Systembezeichnung A oder C sind so zu konstruieren; dass:
- 1) keine höhere Dosis eingestellt werden kann als das im Behälter verbliebene abgebbare Volumen; oder
 - 2) sie eine Dosisabgabe nicht zulassen, wenn die eingestellte Menge das in dem Behälter verbliebene abgebbare Volumen übersteigt; oder
 - 3) sie die Menge des abgegebenen Arzneimittels anzeigen; oder
 - 4) sie die Menge des Arzneimittels anzeigen, die (gegenüber der eingestellten Dosis) nicht abgegeben wurde.
- l) Mehrfachdosis-NISs mit fester Dosis und der Systembezeichnung A oder C dürfen das Einstellen der Dosis nicht zulassen, wenn das verbliebene abgebbare Volumen für die vollständige feste Dosis nicht ausreicht.
- m) Wenn eine Komponente, die von dem NIS abgenommen werden können soll, in jeder Ausrichtung vollständig in den Kleinteilezylinder, wie in Bild 3 gezeigt, passt, ohne die Komponente zusammenzudrücken, dann muss das NIS mit einem altersgruppenbezogenen Warnhinweis versehen sein (siehe Anhang E).



ANMERKUNG Das Bild ist eine Reproduktion von ISO 8124-1:—, Bild 26.

Bild 3 — Kleinteilezylinder

- n) Unter den üblichen Gebrauchsbedingungen darf die erwartete Exposition gegenüber oder der Kontakt mit dem Arzneimittel, für welches ein NIS bestimmt ist, nicht die Primärfunktionen des NIS ungünstig beeinflussen (siehe Anhang G).
- o) Gemachte Angaben hinsichtlich Schutz vor Eindringen (IPXX) müssen in Übereinstimmung mit den anwendbaren Abschnitten von IEC 60529 geprüft werden. Dies gilt für alle NISs mit Ansprüchen hinsichtlich der Schutzart, einschließlich derjenigen ohne elektronische Bauteile.
- p) Die Biokompatibilität des NIS ist nach ISO 10993-1 nachzuweisen (siehe auch Anhang C).
- q) Das NIS muss seine Primärfunktionen nach Exposition gegenüber den Bedingungen, unter denen das Endprodukt versandt wird, aufrechterhalten.
- r) Wenn durch die Kennzeichnung des NIS die Verwendung eines Zubehörs, Bestandteils oder Teils einer bestimmten Marke festgelegt ist, das/der nicht zum Lieferumfang des NIS gehört, muss – unabhängig davon, ob die Verwendung desselben optional oder erforderlich ist – bestätigt werden, dass das NIS und das Zubehör wie vorgesehen funktionieren, wenn sie zusammen verwendet werden, und dass durch diese Verwendung als Kombination keine neuen und nicht annehmbaren Risiken für die Patientensicherheit entstehen. In gleicher Weise müssen getrennt gelieferte NIS-Bestandteile geprüft werden und nachweislich funktionell kompatibel sein.
- s) Falls das Arzneimittel vor der Abgabe an den Patienten eine Vorbereitung im NIS erfordert (z. B. Rekonstituieren oder Mischen), muss das Arzneimittel, das die Flüssigkeitsbahn verlässt, während der Abgabe seine Spezifikation erfüllen (z. B. Einheitlichkeit des Inhalts in Übereinstimmung mit den anwendbaren Anforderungen des Arzneibuchs).

ANMERKUNG 1 Die Anforderungen an die automatisierte Arzneimittelvorbereitung werden in ISO 11608-5 behandelt.

- t) Die Qualität des Arzneimittels muss nach der Überführung in, dem Kontakt mit, der Lagerung in oder der Abgabe durch das NIS die Spezifikationen erfüllen.

ANMERKUNG 2 Die Kompatibilität des Arzneimittels wird in ISO 11608-3 behandelt.

- u) Die in der Gebrauchsanleitung beschriebenen Reinigungsprozesse für das NIS müssen dahin gehend beurteilt werden, dass sie sich nicht nachteilig auf die Primärfunktionen des NIS auswirken.
- v) Das NIS darf die Sterilität des Behälters oder der Flüssigkeitsbahn nicht beeinträchtigen.
- w) Wenn die Ausführung des NIS so ist, dass der Benutzer die Tiefe, bis zu der die Kanüle eingeführt wird, nicht selbst beeinflusst, muss die Steuerung der Injektionstiefe als automatisierte Funktion angesehen werden.

ANMERKUNG 3 Automatisierte Funktionen werden in ISO 11608-5 behandelt.

- x) Wenn der Schutz vor Schnitt- und Stichverletzungen beansprucht wird, müssen die Anforderungen nach ISO 23908 erfüllt sein.
- y) Jede Kennzeichnung auf dem NIS, die für die sichere Anwendung des NIS notwendig ist, muss sichtbar sein und bei der Verwendung, Lagerung und Reinigung in Übereinstimmung mit der Gebrauchsanleitung lesbar bleiben.

5.7 Ausführungsverifizierung

5.7.1 Allgemeines

Die Verifizierung der Konstruktionsspezifikationen müssen an Produkten durchgeführt werden, die für das NIS-Endprodukt repräsentativ sind. Die Verifizierung kann durch viele Mechanismen erfolgen, einschließlich der Prüfung. Die Eignung der angewendeten Art der Verifizierung muss begründet und dokumentiert werden. Wenn eine Prüfung, beispielsweise nach Verfahren, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, angewendet wird, muss bei der Verifizierung (außer für die Primärfunktionen – siehe 5.7.2) ein Wahrscheinlichkeitsanteil von 95 % (mit einem Vertrauensniveau von 95 %) sichergestellt sein, es sei denn, ein davon abweichender Wahrscheinlichkeitsanteil wurde durch eine Risikobeurteilung als angemessen bestimmt. Die Prüfung (mit Ausnahme für die Primärfunktionen – siehe 5.7.2) muss ohne Vorbehandlung und bei Normatmosphäre durchgeführt werden, es sei denn, der übliche Anwendungsfall des Produkts erfordert eine andere Prüfbedingung.

5.7.2 Auf Primärfunktionen bezogene Anforderungen

Primärfunktionen müssen durch eine Beurteilung des Risikos, das mit jeder Konstruktionsspezifikation verbunden ist, bestimmt werden (siehe Bild 2). Die Primärfunktionen müssen zumindest die Funktion der Dosisabgabe umfassen, wie durch die Anforderungen an die Dosiergenauigkeit festgelegt.

Primärfunktionen müssen in Übereinstimmung mit den Bedingungen und Vorbedingungen in Tabelle 3 auf der Grundlage der Systembezeichnung beurteilt werden. Das NIS muss seine Primärfunktionen, nachdem es mit den in 10.1, 10.2 und 10.3 beschriebenen Verfahren und nach den in 7.4.5 beschriebenen risikobasierten Annahmekriterien geprüft worden ist, aufrechterhalten.

Alle Hinzufügungen, Löschungen und Veränderungen von Anforderungen, Spezifikationen, Verfahren oder Grenzwerten, die in diesem Dokument enthalten sind oder auf die hierin verwiesen wird, müssen dokumentiert und begründet werden.

ANMERKUNG 1 Die Bestimmung der Primärfunktion kann iterativ erfolgen. Unter Umständen muss der Hersteller den Prozess zur Bestimmung der Primärfunktionen während des Lebenszyklus des NIS überarbeiten.