Euroopan unionin
virallinen lehti

FI
L-sarja

2024/2052

31.7.2024

KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2024/2052,

annettu 30 päivänä heinäkuuta 2024,

täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 muuttamisesta siltä osin kuin on kyse elintarviketuotantoeläimissä käytettävien farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien määritysmenetelmien soveltamisalasta ja tietyistä näitä menetelmiä koskevista suorituskykyperusteista

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon virallisesta valvonnasta ja muista virallisista toimista, jotka suoritetaan elintarvike- ja rehulainsäädännön ja eläinten terveyttä ja hyvinvointia, kasvien terveyttä ja kasvinsuojeluaineita koskevien sääntöjen soveltamisen varmistamiseksi, sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusten (EY) N:o 999/2001, (EY) N:o 396/2005, (EY) N:o 1069/2009, (EY) N:o 1107/2009, (EU) N:o 1151/2012, (EU) N:o 652/2014, (EU) 2016/429 ja (EU) 2016/2031, neuvoston asetusten (EY) N:o 1/2005 ja (EY) N:o 1099/2009 ja neuvoston direktiivien 98/58/EY, 1999/74/EY, 2007/43/EY, 2008/119/EY ja 2008/120/EY muuttamisesta ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusten (EY) N:o 854/2004 ja (EY) N:o 882/2004, neuvoston direktiivien 89/608/ETY, 89/662/ETY, 90/425/ETY, 91/496/ETY, 96/23/EY, 96/93/EY ja 97/78/EY ja neuvoston päätöksen 92/438/ETY kumoamisesta 15 päivänä maaliskuuta 2017 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/625 ([1]) (virallista valvontaa koskeva asetus) ja erityisesti sen 34 artiklan 6 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Komission täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2021/808 ([2]) vahvistetaan säännöt, jotka koskevat elintarviketuotantoeläimissä käytettyjen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien määritysmenetelmien suorituskykyä ja tulosten tulkintaa sekä näytteenottomenetelmiä.

(2) Täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2021/808 vahvistetaan muun muassa suorituskykyperusteita menetelmille, joilla määritetään farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämiä rehuissa. Olisi kuitenkin selvennettävä, että kyseinen täytäntöönpanoasetus koskee ainoastaan menetelmiä, joilla tarkastetaan, että komission täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2022/1646 ([3]) mainittujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämiä koskevien monivuotisten kansallisten valvontasuunnitelmien piiriin kuuluvia, rehuihin sovellettavia lakisääteisiä tasoja koskevia tiettyjä sääntöjä noudatetaan, ja että se ei koske komission delegoidussa asetuksessa (EU) 2024/1229 ([4]) tarkoitettuja menetelmiä, joilla tarkastetaan mikrobilääkkeiden ristikontaminaatiota muussa kuin kohderehussa koskevien sääntöjen noudattaminen. Täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 soveltamisalaa olisi sen vuoksi muutettava.

(3) Useita kansainvälisiä standardeja on täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 hyväksymisen jälkeen päivitetty. Jotta niiden viitetiedot pitäisivät edelleen paikkansa, ne olisi saatettava ajan tasalle.

([1]) EUVL L 95, 7.4.2017, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj.

([2]) Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2021/808, annettu 22 päivänä maaliskuuta 2021, elintarviketuotantoeläimissä käytettyjen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien määritysmenetelmien suorituskyvystä ja tulosten tulkinnasta sekä näytteenottomenetelmistä ja päätösten 2002/657/EY ja 98/179/EY kumoamisesta (EUVL L 180, 21.5.2021, s. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2022/1646, annettu 23 päivänä syyskuuta 2022, yhdenmukaisista käytännön järjestelyistä virallisen valvonnan suorittamista varten siltä osin kuin on kyse eläinlääkkeinä tai rehun lisäaineina sallittujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden sekä kiellettyjen tai muiden kuin sallittujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden käytöstä ja niiden jäämistä, monivuotisten kansallisten valvontasuunnitelmien tietystä sisällöstä ja niiden valmistelua koskevista erityisistä järjestelyistä (EUVL L 248, 26.9.2022, s. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Komission delegoitu asetus (EU) 2024/1229, annettu 20 päivänä helmikuuta 2024, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/4 täydentämisestä vahvistamalla vaikuttavien mikrobilääkeaineiden ristikontaminaation erityiset enimmäispitoisuudet muussa kuin kohderehussa ja analyysimenetelmät näiden aineiden määrittämiseen rehusta (EUVL L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Sen varmistamiseksi, että suorituskykyperusteet tarkastetaan asianmukaisesti, täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2021/808 olisi nimenomaisesti mainittava, että kaikki poikkeamat vahvistetuista teknisistä perusteista olisi dokumentoitava ja analysoitava jäljitettävissä olevan näytön tukemana. Tämä vaatimus olisi sen vuoksi lisättävä määritysmenetelmiä koskeviin yleisiin vaatimuksiin.

(5) Täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 7 artiklassa vahvistettu tiettyjä säännöksiä koskeva siirtymäaika on päättynyt. Sen vuoksi kyseistä artiklaa olisi muutettava.

(6) Jotta varmistusmenetelmiä koskevien yleisten vaatimusten luettavuus parantuisi, asiaa koskevien säännösten tietyt osat olisi sisällytettävä omaan alakohtaansa, jossa käsitellään yhteiskromatografian käyttöä tietyissä tapauksissa.

(7) Täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 täytäntöönpanosta saatujen kokemusten perusteella vaihtelukerroin ei toistettavuusolosuhteissa voi tietyissä tapauksissa täyttää vahvistettuja tarkkuusvaatimuksia, minkä vuoksi tätä vaatimusta olisi muutettava uusittavuusolosuhteiden ottamiseksi huomioon.

(8) Seulontamenetelmiä voi olla kolmea eri tyyppiä sen mukaan, millaisista suorituskykyarvoista on kyse. Täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2021/808 määritellään kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen menetelmä mutta ei selosteta semikvantitatiivista seulontamenetelmää. Sen vuoksi määritysmenetelmien luokitteluun olisi lisättävä selostus myös tällaisesta menetelmästä.

(9) Vaatimuksissa, jotka koskevat useiden erillisten kokeiden suorittamista jokaisen merkittävän muutoksen yhteydessä, viitataan tällä hetkellä häiriönkestävyyteen. Koska merkittävän muutoksen tapauksessa on tarkastettava myös muut suorituskykyarvot, olisi tässä yhteydessä viitattava kaikkiin tarvittaviin suorituskykyarvoihin, minkä vuoksi asiaa koskevia säännöksiä olisi muutettava.

(10) Kun kyse on muusta kuin sallitusta farmakologisesti vaikuttavasta aineesta, on validoitava pitoisuus, joka vastaa 0,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA). Tämä ei kuitenkaan ole aina kohtuudella mahdollista, kun pitoisuus on analyysin kannalta katsottuna liian pieni. Tällöin 0,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa vastaava pitoisuus voidaan korvata pienimmällä kohtuudella saavutettavissa olevalla pitoisuudella, joka vastaa 0,5–1,0-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa. Alin kalibrointitaso voi joissain tapauksissa olla pienempi kuin 0,5-kertaisesti toimenpiderajaa vastaava pitoisuus, minkä vuoksi asiaa koskeviin alaviitteisiin olisi lisättävä mahdollisuus validoinnin tekemiseen myös tällaisella pitoisuudella.

(11) Jotta toistettavuuden ja laboratorion sisäisen uusittavuuden määrittämiseen tarvittava rinnakkaisnäytteiden kokonaismäärä kävisi selkeämmin ilmi, lukumäärä olisi mainittava nimenomaisesti asianomaisissa alaluokissa.

(12) Määritysmenetelmät voidaan validoida vaihtoehtoisilla malleilla käyttäen koesuunnitelmaa. Saataville on tullut kansainvälinen standardi ISO/TS 23471:2022, joka olisi mainittava uutena vaihtoehtona menetelmien ominaisarvojen laskemista varten.

(13) Isokronisen menetelmän käyttö analyytin stabiiliuden määrittämisessä parantaa analyytin mahdollisten epästabiilisuuksien määrittämistä ja asianmukaisten säilytysaikojen arviointia. Siksi tällainen menetelmä olisi lisättävä analyytin stabiiliuden määrittämisessä käytettäviin vaihtoehtoihin.

(14) Matriisissa olevan analyytin stabiiliuden määrittämistä kuvaavaa menetelmää on täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 täytäntöönpanon aikana tulkittu vaihtelevasti. Menettelyä olisi sen vuoksi selvennettävä erityisesti siltä osin kuin kyse on analyytin väkevöimisestä ja oikeiden termien käytöstä osanäytteiden ja testiannosten yhteydessä.

(15) Muiden kuin sallittujen taikka kiellettyjen farmakologisesti vaikuttavien aineiden seulonnan havaitsemisrajan (CCβ) laskemiseen käytettävä menetelmä 2 kattaa tällä hetkellä vain tapaukset, joissa valittu seulonnan tavoitepitoisuus on se pitoisuus, jolla esiintyy enää enintään 5 prosenttia vääriä vaatimustenmukaisia tuloksia. Menetelmän yhteyteen olisi sen vuoksi lisättävä säännös sellaisten tapausten varalta, joissa vääriä vaatimustenmukaisia tuloksia esiintyy yli 5 prosenttia.

(16) Seulontamenetelmien yhteydessä ilmoitetaan ainoastaan yksittäisen aineen CCβ-arvo. CCβ-arvon laskemisen yhteydessä oleva CCβ-arvojen summaa koskeva lisäsäännös on näin ollen tarpeeton, ja se olisi kumottava.

(17) Menetelmän absoluuttinen saanto on määritettävä tapauksissa, joissa käytettävissä ei ole sisäistä standardia tai kalibrointia ei tehdä matriisiväkevöidyllä standardilla. Nykyinen sanamuoto, jonka mukaan menetelmän absoluuttinen saanto on määritettävä silloin, kun ei käytetä sisäistä standardia tai kalibrointia ei tehdä matriisiväkevöidyillä standardeilla, voi aiheuttaa sekaannusta, koska voidaan ymmärtää, että molempien ehtojen on täytyttävä yhdessä, vaikka niistä jo yhden täyttyminen riittää absoluuttisen saannon määrittämiseen.

(18) Suhteellisten matriisivaikutusten tapauksessa vaihtelukertoimen arvo ilmaistaan tällä hetkellä numeerisena enimmäisprosenttiosuutena ilman massaosuuksien eriyttämistä. Koska täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 liitteessä I olevassa taulukossa 2 esitetään erilaisia hyväksyttäviä vaihtelukertoimia eri massaosuuksille, hyväksyttävän vaihtelukertoimen osalta olisi viitattava kyseisessä taulukossa lueteltuihin arvoihin.

(19) Sen vuoksi täytäntöönpanoasetusta (EU) 2021/808 olisi muutettava.

(20) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Muutetaan täytäntöönpanoasetus (EU) 2021/808 seuraavasti:

1) Korvataan 1 artikla seuraavasti:

"*1 artikla*

Aihe ja soveltamisala

Tässä asetuksessa vahvistetaan säännöt, jotka koskevat määritysmenetelmiä, joita käytetään komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2022/1646 (*) 3 artiklassa tarkoitettujen kansallisten suunnitelmien puitteissa tehtävissä farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien esiintymistä koskevissa näytteenotoissa ja laboratorioanalyyseissa. Siinä vahvistetaan myös säännöt, jotka koskevat näiden laboratorioanalyysien määritystulosten tulkintaa.

Tätä asetusta sovelletaan viralliseen valvontaan, jonka tarkoituksena on tarkastaa farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien esiintymistä koskevien vaatimusten täyttyminen.

(*) Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2022/1646, annettu 23 päivänä syyskuuta 2022, yhdenmukaisista käytännön järjestelyistä virallisen valvonnan suorittamista varten siltä osin kuin on kyse eläinlääkkeinä tai rehun lisäaineina sallittujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden sekä kiellettyjen tai muiden kuin sallittujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden käytöstä ja niiden jäämistä, monivuotisten kansallisten valvontasuunnitelmien tietystä sisällöstä ja niiden valmistelua koskevista erityisistä järjestelyistä (EUVL L 248, 26.9.2022, s. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).".

2) Muutetaan 2 artiklan toinen alakohta seuraavasti:

a) Korvataan 36 alakohta seuraavasti:

"36) 'uusittavuudella' täsmällisyyttä olosuhteissa, joissa testitulokset saadaan samalla menetelmällä samoista näytteistä eri laboratorioissa eri analyysinsuorittajien toimesta käyttäen eri välineitä (*);

(*) ISO 5725–1:2023, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions (Chapter 3).".

b) Korvataan 47 alakohta seuraavasti:

"47) 'yksiköllä' standardissa ISO 80000–1:2022 (*) ja neuvoston direktiivissä 80/181/ETY (**) selostettuja yksiköitä;

_____

(*) ISO 80000–1:2022 Quantities and units – Part 1: General (Introduction).

(**) Neuvoston direktiivi 80/181/ETY, annettu 20 päivänä joulukuuta 1979, mittayksikköjä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä ja direktiivin 71/354/ETY kumoamisesta (EYVL L 39, 15.2.1980, s. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).".

3) Lisätään 3 artiklan 4 kohtaan ensimmäisen alakohdan jälkeen toinen alakohta seuraavasti:

"Jos validoinnin aikana on havaittu poikkeamia liitteen I taulukoissa 1 ja 2 vahvistetuista perusteista, kyseisten poikkeamien vaikutus validoinnin tulokseen on analysoitava dokumentoidusti ja jäljitettävissä olevalla tavalla.".

4) Kumotaan 7 artiklan kolmas kohta.

5) Muutetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 liite I tämän asetuksen liitteen mukaisesti.

2 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 30 päivänä heinäkuuta 2024.

Komission puolesta
Puheenjohtaja
Ursula VON DER LEYEN

LIITE

Muutetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) 2021/808 liite I seuraavasti:

1) Korvataan 1.2.1 kohta seuraavasti:

”1.2.1 *Varmistusmenetelmiä koskevat yleiset vaatimukset*

Kiellettyjen tai muiden kuin sallittujen aineiden osalta CCα:n on oltava niin pieni kuin on kohtuudella mahdollista saavuttaa. Jos kielletylle tai muulle kuin sallitulle aineelle on vahvistettu valvonnan toimenpideraja (RPA) asetuksen (EU) 2019/1871 nojalla, CCα:n on oltava pienempi tai yhtä suuri kuin kyseinen valvonnan toimenpideraja.

Sallittujen aineiden osalta CCα:n on oltava suurempi kuin jäämän enimmäismäärä (MRL) tai enimmäismäärä (ML) mutta kuitenkin mahdollisimman lähellä sitä.

Varmistustarkoituksiin saa käyttää vain sellaisia määritysmenetelmiä, joista voidaan dokumentoidusti ja jäljitettävissä olevalla tavalla osoittaa, että menetelmä on validoitu ja että sen väärien vaatimustenvastaisten tulosten osuus (α-virhe) on enintään 1 %, kun kyseessä ovat kielletyt tai muut kuin sallitut aineet, ja enintään 5 %, kun kyseessä ovat sallitut aineet.

Varmistusmenetelmien on annettava tietoa analyytin kemiallisesta rakenteesta. Sen vuoksi pelkästään kromatografiaan perustuvat varmistusmenetelmät, joissa ei käytetä massaspektrometrista detektiota, eivät sovellu sellaisenaan varmistusmenetelmiksi, kun kyseessä ovat kielletyt tai muut kuin sallitut farmakologisesti vaikuttavat aineet. Jos massaspektrometria ei sovellu sallituille aineille, voidaan käyttää muita menetelmiä, esimerkiksi HPLC-DAD tai HPLC-FLD tai niiden yhdistelmä.

Jos varmistusmenetelmä tätä edellyttää, sopiva sisäinen standardi on lisättävä testiannokseen uuttoprosessin alussa. Saatavuuden mukaan on käytettävä joko analyytin vakaita isotooppimerkittyjä muotoja, jotka soveltuvat erityisesti massaspektrometridetektioon, tai vastaavia yhdisteitä, jotka ovat rakenteellisesti lähellä analyyttiä.”.

2) Lisätään 1.2.1 ja 1.2.2 kohdan väliin 1.2.1a kohta seuraavasti:

”1.2.1a *Yhteiskromatografian käyttö, kun sisäistä standardia ei ole saatavilla*

Jos sopivaa sisäistä standardia ei ole käytettävissä, analyytin tunnistus on suositeltavaa varmistaa yhteiskromatografialla (*). Tässä tapauksessa kromatografiassa saa tulla vain yksi piikki, jolloin piikin korkeuden (tai pinta-alan) lisääntyminen vastaa lisätyn analyytin määrää. Jos tämä ei ole mahdollista, on käytettävä matriisisovitettuja tai matriisiväkevöityjä standardeja.

(*) Yhteiskromatografia on menetelmä, jossa näyteuute jaetaan kahteen osaan ennen kromatografisia vaiheita. Yksi osanäyte erotellaan kromatografisesti sellaisenaan. Toinen osanäyte sekoitetaan standardianalyytin kanssa, joka on tarkoitus mitata. Sitten myös tämä seos erotellaan kromatografisesti. Lisätyn standardianalyytin määrän on oltava samansuuruinen kuin uutteen sisältämän tutkittavan analyytin arvioitu määrä. Yhteiskromatografiaa käytetään parantamaan analyytin tunnistusta käytettäessä kromatografisia menetelmiä, erityisesti kun sopivaa sisäistä standardia ei ole käytettävissä.”.

3) Korvataan 1.2.2.2 kohdassa olevan taulukon 2 jälkeen tuleva virke seuraavasti:

”Toistettavuusolosuhteissa tehdyille määrityksille vaihtelukerroin on toistettavuusolosuhteissa yleensä alle kaksi kolmasosaa taulukossa 2 luetelluista arvoista, ja sen on oltava pienempi tai yhtä suuri kuin vaihtelukertoimen arvo on uusittavuusolosuhteissa.”.

4) Korvataan 1.2.3 kohta seuraavasti:

”1.2.3 *Kromatografista erotusta koskevat vaatimukset*

1.2.3.1 Pienin hyväksyttävä retentioaika

Neste- tai kaasukromatografiassa (LC tai GC) tutkittavan analyytin pienin hyväksyttävä retentioaika on kaksi kertaa kolonnin tyhjätilavuutta vastaava retentioaika.

1.2.3.2 Uutteen sisältämän analyytin retentioaika

Uutteen sisältämän analyytin retentioajan on vastattava kalibrointistandardin, matriisisovitetun standardin tai matriisiväkevöidyn standardin retentioaikaa ± 0,1 minuutin toleranssin puitteissa. Nopeassa kromatografiassa, jossa retentioaika on alle 2 minuuttia, hyväksytään alle 5 %:n poikkeama retentioajasta.

1.2.3.3 Retentioaika käytettäessä sisäistä standardia

Jos käytetään sisäistä standardia, analyytin suhteellisen retentioajan, eli analyytin kromatografisen retentioajan suhde sisäisen standardin retentioaikaan, on vastattava kalibrointistandardin, matriisisovitetun standardin tai matriisiväkevöidyn standardin suhteellista retentioaikaa siten, että poikkeama on enintään 0,5 % kaasukromatografiassa ja 1 % nestekromatografiassa menetelmillä, jotka on validoitu tämän asetuksen voimaantulopäivästä alkaen.”

5) Korvataan 2.1 kohdassa oleva taulukko 5 seuraavasti:

”Taulukko 5

Määritysmenetelmien luokittelu määritettävien suorituskykyarvojen perusteella

Menetelmä	Varmistus		Seulonta		
	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Semikvantitatiivinen (†)	Kvantitatiivinen
Aineet	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Tunnistaminen 1.2 luvun mukaisesti	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	–		x	x	x
Oikeellisuus		x			x
Täsmällisyys (toistotarkkuus)		x		(x)	x
Suhteellinen matriisivaikutus / absoluuttinen saanto (*)		x			x
Selektiivisyys/spesifisyys		x	x	x	x
Stabiilius (#)		x	x	x	x
Häiriönkestävyys		x	x	x	x

x: Validoinnin avulla on osoitettava, että suorituskykyarvoja koskevat vaatimukset täyttyvät.
x) Semikvantitatiivisten seulontamenetelmien ei tarvitse täyttää 1.2.2.2 luvussa vahvistettuja täsmällisyyttä (toistotarkkuutta) koskevia vaatimuksia. Täsmällisyys on kuitenkin määritettävä sen osoittamiseksi, että menetelmä soveltuu väärien vaatimustenmukaisten määritystulosten estämiseen.
A: kielletyt tai muut kuin sallitut aineet
B: sallitut aineet
(†) Semikvantitatiivinen seulontamenetelmä on seulontamenetelmä, joka tuottaa kvantitatiivisia tuloksia mutta ei täytä tämän asetuksen liitteen I taulukossa 2 vahvistettuja täsmällisyyttä (toistotarkkuutta) koskevia vaatimuksia.
(*) Jäsenvaltioiden menetelmien tapauksessa on osoitettava validoinnin avulla, että suorituskykyarvoja koskevat vaatimukset täyttyvät. Menetelmän suhteellinen matriisivaikutus on määritettävä, jos kyseistä vaikutusta ei ole arvioitu validoinnin aikana. Menetelmän absoluuttinen saanto on määritettävä silloin, kun ei käytetä sisäistä standardia tai kalibrointia ei tehdä matriisiväkevöidyillä standardeilla.
(#) Jos matriisissa olevien analyyttien stabiiliustiedot saadaan tieteellisestä kirjallisuudesta tai toisesta laboratoriosta, laboratorion ei tarvitse määrittää näitä tietoja uudelleen. Viittaus liuoksessa olevien analyyttien saatavilla oleviin stabiiliustietoihin on kuitenkin hyväksyttävä vain, jos sovelletaan identtisiä olosuhteita.”.

6) Korvataan 2.2.1 kohta seuraavasti:

”2.2.1 *Tavanomainen validointi*

Muuttujien laskenta tavanomaisilla menetelmillä vaatii useita erillisiä kokeita (ks. tämän liitteen taulukko 5). Merkittävien muutosten tapauksessa on tarkistettava, että suorituskykyarvot pysyvät valideina. Useita analyyttejä kattavissa menetelmissä voidaan analysoida useita aineita samanaikaisesti, kunhan mahdollisesti merkittävät häiriöt on suljettu pois. Samaan tapaan voidaan määrittää useita suorituskykyarvoja. Työmäärän vähentämiseksi onkin suositeltavaa yhdistellä kokeita niin paljon kuin mahdollista (esim. yhdistää toistettavuus ja laboratorion sisäinen uusittavuus spesifisyyteen tai yhdistää nollanäytteiden määritys varmistuksen päätösrajan määritystä varten spesifisyyden testaukseen).”.

7) Korvataan 2.2.1.2 kohdan 1 kohdan a alakohta seuraavasti:

”a) 0,5- (**), 1,0- ja 1,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA); tai

_____

(**) Jos muun kuin sallitun farmakologisesti vaikuttavan aineen kyseessä ollessa ei ole kohtuudella mahdollista validoida pitoisuutta, joka vastaa 0,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA), kyseinen pitoisuus voidaan korvata pienimmällä kohtuudella saavutettavissa olevalla pitoisuudella, joka vastaa 0,5–1,0-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa, tai alimmalla kalibrointitasolla (LCL), jos pitoisuus on pienempi kuin 0,5 kertaa valvonnan toimenpideraja (RPA).”.

8) Muutetaan 2.2.1.3 kohta seuraavasti:

a) Korvataan 1 kohdan a alakohta seuraavasti:

”a) 0,5- (***), 1,0- ja 1,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA); tai

_____

(***) Jos muun kuin sallitun farmakologisesti vaikuttavan aineen kyseessä ollessa ei ole kohtuudella mahdollista validoida pitoisuutta, joka vastaa 0,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA), kyseinen pitoisuus voidaan korvata pienimmällä kohtuudella saavutettavissa olevalla pitoisuudella, joka vastaa 0,5–1,0-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa, tai alimmalla kalibrointitasolla (LCL), jos pitoisuus on pienempi kuin 0,5 kertaa valvonnan toimenpideraja (RPA).”.

b) Korvataan 6 kohta seuraavasti:

”6. Nämä vaiheet toistetaan ainakin kaksi uutta kertaa siten, että tasoa kohti saadaan vähintään 18 rinnakkaisnäytettä.”.

9) Muutetaan 2.2.1.4 kohta seuraavasti:

a) Korvataan 1 kohdan a alakohta seuraavasti:

”a) 0,5- (****), 1,0- ja 1,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA); tai

_____

(****) Jos muun kuin sallitun farmakologisesti vaikuttavan aineen kyseessä ollessa ei ole kohtuudella mahdollista validoida pitoisuutta, joka vastaa 0,5-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa (RPA), kyseinen pitoisuus voidaan korvata pienimmällä kohtuudella saavutettavissa olevalla pitoisuudella, joka vastaa 0,5–1,0-kertaisesti valvonnan toimenpiderajaa, tai alimmalla kalibrointitasolla (LCL), jos pitoisuus on pienempi kuin 0,5 kertaa valvonnan toimenpideraja (RPA).”.

b) Korvataan 5 kohta seuraavasti:

”5. Nämä vaiheet toistetaan ainakin kaksi uutta kertaa (jotta saadaan yhteensä vähintään 18 rinnakkaisnäytettä tasoa kohti) käyttäen eri nollamateriaalieriä sekä vaihdellen analyysin suorittajia ja mahdollisimman monia ympäristötekijöitä, kuten reagenssien eriä, liuottimia, huonelämpötilaa, laitteita tai muita parametreja.”.

10) Korvataan 2.2.2 kohdassa olevan taulukon 6 jälkeen tuleva virke seuraavasti:

”Menetelmän ominaisarvot lasketaan teoksessa Jülicher et al. (*****) tai standardissa ISO/TS 23471:2022 (******) kuvatulla tavalla.

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. Analyst, 123, 173.

(******) ISO/TS 23471:2022 Experimental designs for evaluation of uncertainty – Use of factorial designs for determining uncertainty functions.”.

11) Korvataan 2.5 kohdan kolmas alakohta seuraavasti:

”Jos vaadittuja stabiiliustietoja ei ole saatavilla, on käytettävä seuraavia menetelmiä. Analyytin mahdollisten epästabiilisuuksien määrittämiseen ja asianmukaisten säilytysaikojen arvioimiseen voidaan käyttää myös isokronista menetelmää (*******) noudattaen tämän liitteen taulukossa 7 esitettyjä vastaavia säilytyslämpötiloja.

_____

(*******) Lamberty, A., Schimmel, H. and Pauwels, J. (1998) The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. Fres. J. Anal. Chem. 360, 359.”.

12) Korvataan 2.5.2 kohta seuraavasti:

”2.5.2 *Matriisissa olevan analyytin stabiiliuden määrittäminen*

1. Käytetään aitoja näytteitä aina kun mahdollista. Jos aitoa matriisia ei ole saatavilla, on käytettävä analyytillä väkevöityä nollamatriisia.

2. Jos aito kohdematriisi on saatavilla, se homogenoidaan mieluiten tuoreena. Jaetaan matriisi viiteen testiannokseen ja analysoidaan yksi osanäyte kustakin annoksesta.

3. Jos aitoa matriisia ei ole käytettävissä, otetaan nollamatriisia ja homogenoidaan se. Jaetaan matriisi viiteen testiannokseen. Väkevöidään testiannokset pitoisuudeltaan noin tarkastelutasoa olevalla analyytillä, josta on mieluiten valmistettava liuos pieneen määrään vettä. Analysoidaan kustakin testiannoksesta heti yksi osanäyte.

4. Säilytetään homogenoidusta kohdematriisista tai väkevöidystä nollamatriisista otetut testiannokset (osanäytteet) lämpötilassa, joka vastaa tietylle analyytti-matriisiyhdistelmälle laboratoriossa käytettyjä säilytysolosuhteita. Määritetään analyytin pitoisuudet lyhyen, keskipitkän ja pitkän säilytysajan jälkeen (pitkä säilytysaika vähintään yhtä pitkä kuin näytteen tavanomainen säilytysaika laboratoriossa).
5. Viiden yhdestä testiannoksesta otetun säilytetyn osanäytteen keskiarvo saa poiketa enintään menetelmän laboratorion sisäisen uusittavuuden verran viiden juuri valmistetun osanäytteen keskiarvosta. Prosentuaalinen ero lasketaan viiden juuri valmistetun osanäytteen keskiarvon perusteella.
6. Kirjataan pisin hyväksyttävä säilytysaika ja ihanteelliset säilytysolosuhteet.”.

13) Muutetaan 2.7 kohta seuraavasti:

a) Korvataan 1 kohdan b alakohta seuraavasti:

”b) Menetelmä 2: Alun perin valittua seulonnan tavoitepitoisuutta vastaavaan pitoisuuteen väkevöidyn nollamateriaalin tutkiminen. Analysoidaan 20 tähän pitoisuuteen väkevöityä nollamatriisia, jotta määritys voidaan tehdä luotettavalta pohjalta. Jos tällä pitoisuudella esiintyy enää enintään 5 % vääriä vaatimustenmukaisia tuloksia, menetelmän havaitsemisraja on yhtä suuri kuin tämä pitoisuus. Jos vääriä vaatimustenmukaisia tuloksia saadaan yli 5 %, nostetaan valittua tavoitepitoisuutta ja toistetaan määritys sen varmistamiseksi, että vääriä vaatimustenmukaisia tuloksia esiintyy vaatimusta vastaavasti enintään 5 %.”.

b) Kumotaan 2 kohdan toinen alakohta.

14) Korvataan 2.9 kohdan ensimmäinen alakohta seuraavasti:

”Menetelmän absoluuttista saantoa ei tarvitse määrittää, jos voidaan käyttää sisäistä standardia tai tehdä kalibrointi matriisiväkevöidyllä standardilla tai jos molemmat näistä ovat mahdollisia. Menetelmän absoluuttinen saanto on määritettävä kaikissa muissa tapauksissa.”.

15) Korvataan 2.10 kohdan viimeinen alakohta seuraavasti:

”Vaihtelukerroin ei saa olla tämän liitteen taulukossa 2 esitettyjä arvoja suurempi (sisäisen standardin suhteen normalisoitu standardi).”.

16) Korvataan 3 kohdan kolmas alakohta seuraavasti:

”Rutiinianalyysissä suositeltavin vaihtoehto menetelmän suorituskykyä koskevan näytön saamiseksi on sertifioitujen vertailumateriaalien analysointi. Sertifioituja vertailumateriaaleja, jotka sisältävät sopivia analyyttejä vaadittuina pitoisuuksina, on kuitenkin harvoin saatavilla. Sen vuoksi vaihtoehtona voidaan käyttää myös vertailumateriaaleja, jotka on toimittanut ja karakterisoinut jokin EU:n vertailulaboratorio tai laboratorio, jolla on standardin ISO/IEC 17043:2023 (********) mukainen akkreditointi. Toisena vaihtoehtona on säännöllisesti tarkastettujen laboratorion sisäisten vertailumateriaalien käyttäminen.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023, Conformity assessment – General requirements for proficiency testing.”.