2024/2052

2024.7.31.

A BIZOTTSÁG (EU) 2024/2052 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE

(2024. július 30.)

az (EU) 2021/808 végrehajtási rendeletnek annak hatálya, valamint az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek bizonyos teljesítménykritériumai tekintetében történő módosításáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az élelmiszer- és takarmányjog, valamint az állategészségügyi és állatjóléti szabályok, a növényegészségügyi szabályok, és a növényvédő szerekre vonatkozó szabályok alkalmazásának biztosítása céljából végzett hatósági ellenőrzésekről és más hatósági tevékenységekről, továbbá a 999/2001/EK, a 396/2005/EK, az 1069/2009/EK, az 1107/2009/EK, az 1151/2012/EU, a 652/2014/EU, az (EU) 2016/429 és az (EU) 2016/2031 európai parlamenti és tanácsi rendelet, az 1/2005/EK és az 1099/2009/EK tanácsi rendelet, valamint a 98/58/EK, az 1999/74/EK, a 2007/43/EK, a 2008/119/EK és a 2008/120/EK tanácsi irányelv módosításáról, és a 854/2004/EK és a 882/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet, a 89/608/EGK, a 89/662/EGK, a 90/425/EGK, a 91/496/EGK, a 96/23/EK, a 96/93/EK és a 97/78/EK tanácsi irányelv és a 92/438/EGK tanácsi határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. március 15-i (EU) 2017/625 európai parlamenti és tanácsi rendeletre (a hatósági ellenőrzésekről szóló rendelet) ([1]) és különösen annak 34. cikke (6) bekezdésére,

mivel:

(1) Az (EU) 2021/808 bizottsági végrehajtási rendelet ([2]) szabályokat állapít meg az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzése, az eredmények értelmezése és az alkalmazandó mintavételi módszerek tekintetében.

(2) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet többek között a takarmányban előforduló gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaival kapcsolatos analitikai módszerekhez megállapított teljesítménykritériumokat tartalmazza. Egyértelművé kell azonban tenni, hogy a végrehajtási rendelet csak az (EU) 2022/1646 bizottsági végrehajtási rendeletben ([3]) említett, a farmakológiai hatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó többéves nemzeti ellenőrzési tervek hatálya alá tartozó, a takarmányokra vonatkozó szabályozási szinteket meghatározó bizonyos szabályoknak való megfelelés ellenőrzésére használt módszerekre vonatkozik, és nem érinti az (EU) 2024/1229 felhatalmazáson alapuló bizottsági rendeletben ([4]) említett, a nem céltakarmányokban visszamaradó antimikrobiális hatóanyagokkal való keresztszennyeződésre vonatkozó szabályoknak való megfelelés ellenőrzésére használt módszereket. Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet hatályát ennek megfelelően módosítani kell.

(3) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet elfogadása óta számos nemzetközi standard frissült. A vonatkozó hivatkozások pontosságának biztosítása érdekében azokat ennek megfelelően frissíteni kell.

([1]) HL L 95., 2017.4.7., 1. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj.

([2]) A Bizottság (EU) 2021/808 végrehajtási rendelete (2021. március 22.) az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzéséről és az eredmények értelmezéséről, valamint az alkalmazandó mintavételi módszerekről és a 2002/657/EK és 98/179/EK határozatok hatályon kívül helyezéséről (HL L 180., 2021.5.21., 84. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) A Bizottság (EU) 2022/1646 végrehajtási rendelete (2022. szeptember 23.) az állatgyógyászati készítményként vagy takarmány-adalékanyagként engedélyezett gyógyszerhatóanyagok, valamint a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok és azok maradékanyagai felhasználása tekintetében végzett hatósági ellenőrzésekre, a többéves nemzeti ellenőrzési tervek meghatározott tartalmára és az elkészítésükkel kapcsolatos különös intézkedésekre vonatkozó egységes gyakorlati szabályokról (HL L 248., 2022.9.26., 32. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) A Bizottság (EU) 2024/1229 felhatalmazáson alapuló rendelete (2024. február 20.) az (EU) 2019/4 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az antimikrobiális hatóanyagok tekintetében a nem céltakarmányokban visszamaradó antimikrobiális hatóanyagok egyedi keresztszennyeződési határértékeinek és a takarmányokban lévő ezen anyagokra vonatkozó analitikai módszerek megállapítása tekintetében történő kiegészítéséről (HL L, 2024/1229, 2024.4.30., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) A teljesítménykritériumok megfelelő ellenőrzésének biztosítására az (EU) 2021/808 végrehajtási rendeletben kifejezetten meg kell említeni, hogy a megállapított technikai kritériumoktól való minden eltérést dokumentálni és elemezni kell, továbbá a bizonyítékoknak nyomon követhetőknek kell lenniük, és meg kell őrizni őket. Ezért ezt a követelményt fel kell venni az analitikai módszerek általános követelményei közé.

(5) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet 7. cikkében meghatározott egyes rendelkezésekre vonatkozó átmeneti időszak lejárt. Ezért helyénvaló az említett cikket ennek megfelelően módosítani.

(6) A megerősítő módszerekre vonatkozó általános követelmények jobb értelmezhetősége érdekében a vonatkozó rendelkezések bizonyos részeit egy, a párhuzamos kromatográfia konkrét alkalmazásával foglalkozó külön alfejezetbe kell belefoglalni.

(7) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet végrehajtása során szerzett tapasztalatok alapján az ismételhetőségi körülmények közötti relatív szórás bizonyos esetekben nem felel meg a precizitásukra vonatkozóan meghatározott követelményeknek, ezért ezt a követelményt a reprodukálhatósági körülmények figyelembevétele érdekében módosítani kell.

(8) A teljesítményjellemzők alapján a szűrési módszereknek három különböző típusa van. Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet meghatározza ugyan a kvalitatív és a kvantitatív módszereket, a félkvantitatív szűrési módszerek magyarázatát azonban nem tartalmazza. Ezért az analitikai módszerek osztályozását ki kell egészíteni az ilyen típusú módszerek magyarázatával.

(9) Az a követelmény, miszerint minden nagyobb változás esetében jó néhány egyedi kísérlet elvégzésére van szükség, jelenleg a zavartűrésre vonatkozik. Mivel nagyobb változás esetén a többi teljesítményjellemzőt is ellenőrizni kell, hivatkozni kell valamennyi szükséges teljesítményjellemzőre, ezért a vonatkozó rendelkezéseket ennek megfelelően módosítani kell.

(10) A nem engedélyezett farmakológiai hatóanyagok esetében az intézkedési referenciapontok (RPA) 0,5-szörösét kitevő koncentráció validálása szükséges. Előfordul ugyanakkor, hogy ez észszerűen nem érhető el, mivel a koncentráció analitikai szempontból túl alacsony, ezért az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti azon legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető. Egyes esetekben a legalacsonyabb kalibrált szint alacsonyabb lehet az RPA 0,5-szörösénél, ezért az ezen a koncentrációszinten történő validálás lehetőségét fel kell tüntetni a vonatkozó lábjegyzetekben.

(11) Az ismételhetőség és a laboratóriumon belüli reprodukálhatóság meghatározásához szükséges ismétlések teljes számának pontosítása érdekében ezt a számot konkrétan fel kell tüntetni a megfelelő alkategóriákban.

(12) Az analitikai módszerek validálása alternatív modellekkel, kísérleti tervek alkalmazásával is elvégezhető. Jelenleg rendelkezésre áll az ISO/TS 23471:2022 nemzetközi szabvány, ezért a módszer jellemzőinek kiszámítását célzó további lehetőségként be kell illeszteni az erre való hivatkozást.

(13) Egy, az analit stabilitásának meghatározásakor alkalmazott izokron megközelítés lehetővé teszi az analit potenciális instabilitásának jobb meghatározását és a megfelelő tárolási időszakok becslését. Ezért ezt a megközelítést ki kell egészíteni az analit stabilitásának meghatározására vonatkozó lehetőségekkel.

(14) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet végrehajtása során a mátrixban lévő analit stabilitásának meghatározására szolgáló eljárás különböző értelmezéseket eredményezett. Ezért a szóban forgó eljárást – különösen az analit erősítésének lépései, valamint az „alikvot” és „rész” kifejezések megfelelő használata tekintetében – helyénvaló tovább pontosítani.

(15) Jelenleg a nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó 2. módszer esetében a szűrés kimutatási képességének (CCβ) kiszámítása csak azokra az esetekre vonatkozik, amikor a kiválasztott szűrési célkoncentráció legfeljebb 5 % hamis megfelelt eredményt ad. Ezért rendelkezni kell arról az esetről, amikor a hamis megfelelt eredmények százalékos aránya 5-nél nagyobb.

(16) A szűrési módszerek esetében csak az adott anyagra vonatkozó CCβ-t jelentik. Ezért a CCβ kiszámítására vonatkozó rendelkezésekben szereplő, a Ccβ értékek összegére vonatkozó kiegészítő rendelkezés felesleges, ezért törölni kell.

(17) A módszer abszolút visszanyerését csak akkor szükséges meghatározni, ha nem áll rendelkezésre belső standard, illetve annak függvényében, hogy alkalmaznak-e mátrix-erősített kalibrálást. A jelenlegi megfogalmazás, amely szerint a módszer abszolút visszanyerését akkor kell meghatározni, ha nem kerül sor belső standard vagy mátrix-erősített kalibrálás alkalmazására, félreérthető lehet, mivel úgy értelmezhető, hogy a két eset együttesen fordul elő, jóllehet a két feltétel egyike elegendő az abszolút visszanyerés meghatározásához.

(18) Ami a relatív mátrixhatásokat illeti, a relatív szórás értéke jelenleg egy számértékben meghatározott maximális százalékarányra vonatkozik, a tömegszázalékok differenciált figyelembevétele nélkül. Mivel az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet I. mellékletének 2. táblázata a különböző tömegszázalékoktól függő, eltérő elfogadható relatív szórási értékeket tartalmaz, az elfogadható relatív szórásnak az említett táblázatban felsorolt értékekre kell vonatkoznia.

(19) Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendeletet ezért ennek megfelelően módosítani kell.

(20) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet a következőképpen módosul:

1. Az 1. cikk helyébe a következő szöveg lép:

„*1. cikk*

Tárgy és hatály

Ez a rendelet az (EU) 2022/1646 bizottsági végrehajtási rendelet (*) 3. cikkében meghatározott nemzeti tervek keretében szabályokat állapít meg a gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaival kapcsolatos mintavételhez és laboratóriumi elemzésekhez használt elemzési módszereket illetően. Szabályokat állapít meg továbbá a laboratóriumi elemzések analitikai eredményeinek értelmezéséhez.

E rendelet a gyógyszerhatóanyagok maradékanyagainak előfordulásával kapcsolatos követelményeknek való megfelelés vizsgálatát célzó hatósági ellenőrzésekre alkalmazandó.

(*) A Bizottság (EU) 2022/1646 végrehajtási rendelete (2022. szeptember 23.) az állatgyógyászati készítményként vagy takarmány-adalékanyagként engedélyezett gyógyszerhatóanyagok, valamint a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok és azok maradékanyagai felhasználása tekintetében végzett hatósági ellenőrzésekre, a többéves nemzeti ellenőrzési tervek meghatározott tartalmára és az elkészítésükkel kapcsolatos különös intézkedésekre vonatkozó egységes gyakorlati szabályokról (HL L 248., 2022.9.26., 32. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).”

2. A 2. cikkben a második albekezdés a következőképpen módosul:

a) a 36. pont helyébe a következő szöveg lép:

„36. »reprodukálhatóság«: precizitás olyan körülmények között, ahol a vizsgálati eredményeket ugyanazzal a módszerrel, azonos vizsgálati tételeken, különböző laboratóriumokban, különböző vizsgáló személyek, különböző berendezésekkel kapják (*);

(*) ISO 5725-1:2023 Mérési módszerek és eredmények pontossága (valódiság és precizitás) – 1. rész: Általános elvek és meghatározások (3. fejezet).”;

b) a 47. pont helyébe a következő szöveg lép:

„47. »mértékegységek«: az ISO 80000-1:2022 (*) és a 80/181/EGK tanácsi irányelv (**) szerinti mértékegységek;

_____

(*) ISO 80000-1:2022 Mennyiségek és mértékegységek – 1. rész: Általános (bevezetés).

(**) A Tanács 80/181/EGK irányelve (1979. december 20.) a mértékegységekre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről és a 71/354/EGK irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 39., 1980.2.15., 40. o., ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).”

3. A 3. cikk (4) bekezdése az első albekezdés után a következő második albekezdéssel egészül ki:

„Ha a validálás során az I. melléklet 1. és 2. táblázatában meghatározott kritériumoktól való eltérések figyelhetők meg, az említett eltéréseknek a validálás eredményére gyakorolt hatását dokumentált és visszakereshető módon elemezni kell.”

4. A 7. cikk harmadik bekezdését el kell hagyni;

5. Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet I. melléklete e rendelet mellékletének megfelelően módosul.

2. cikk

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2024. július 30-án.

a Bizottság részéről
az elnök
Ursula VON DER LEYEN

MELLÉKLET

Az (EU) 2021/808 végrehajtási rendelet I. melléklete a következőképpen módosul:

1. Az 1.2.1. pont helyébe a következő szöveg lép:

„1.2.1. *A megerősítő módszerek általános követelményei*

Tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében a CCα értékének az észszerűen elérhető legalacsonyabbnak kell lennie. Tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében, amelyekhez RPA kerül megállapításra az (EU) 2019/1871 rendelet értelmében, a CCα értéke nem lehet nagyobb az intézkedési referenciapontnál.

Engedélyezett anyagok esetében a CCα értékének az MRL vagy ML értékénél nagyobbnak, de ahhoz a lehető legközelebbinek kell lennie.

Megerősítési célokra csak azok az analitikai módszerek használhatók, amelyeknél dokumentált és visszakereshető módon bizonyítható, hogy megtörtént a validálásuk, és a hamis nem-megfelelt rátájuk (α hiba) legfeljebb 1 % a tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében, illetve legfeljebb 5 % az engedélyezett anyagok esetében.

A megerősítő módszereknek az analit kémiai szerkezetére vonatkozóan információkkal kell szolgálniuk. Ebből következően a csupán kromatográfiás elemzésen alapuló – tömegspektrometriás kimutatás alkalmazása nélküli – megerősítő módszerek önmagukban nem alkalmasak arra, hogy a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok megerősítő módszerei legyenek. Amennyiben a tömegspektrometria nem alkalmas az engedélyezett anyagokhoz, egyéb módszerek, például HPLC-DAD, HPLC-FLD vagy ezek kombinációja alkalmazható.

Amennyiben a megerősítő módszer szerint szükséges, úgy egy megfelelő belső standardot kell hozzáadni a vizsgálati részhez az extrakciós eljárás kezdetén. Rendelkezésre állástól függően vagy az analit stabil, izotóppal megjelölt – tömegspektrometriás kimutatásra különösen alkalmas – formái, vagy az analittel szoros szerkezeti rokonságot mutató vegyületek alkalmazandók erre a célra.”

2. A szöveg az 1.2.1. és az 1.2.2. pont között a következő, 1.2.1a. ponttal egészül ki:

„1.2.1a. *A párhuzamos kromatográfia konkrét alkalmazása, ha nem áll rendelkezésre belső standard*

Amikor nem használható megfelelő belső standard, akkor az analit azonosítását lehetőleg párhuzamos kromatográfiával (*) kell megerősíteni. Ilyen esetben csak egy csúcs jelentkezhet, amelynél a megnövekedett csúcsmagasság (vagy -terület) a hozzáadott analit mennyiségének felel meg. Ha ez nem megvalósítható, akkor mátrix-illesztett vagy mátrix-erősített standardok használandók.

(*) A párhuzamos kromatográfia olyan eljárás, amelyben a kromatográfiás lépés(ek) előtt a minta extraktumot két részre osztják. Az egyik részt a szokásos módon kromatografálják. A másik részt összekeverik a mérendő standard analittel. Ezt a keveréket azután szintén kromatografálják. A hozzáadott standard analit mennyiségének és az extraktumban lévő analit becsült mennyiségének egymáshoz hasonlónak kell lennie. A párhuzamos kromatográfia rendeltetése az, hogy kromatográfiás módszerek alkalmazása esetén javítsa az analit azonosítását, különösen ha nem használható megfelelő belső standard.”

3. Az 1.2.2.2. pontban a 2. táblázatot követő mondat helyébe a következő szöveg lép:

„Az ismételhetőségi körülmények között elvégzett elemzéseknél az ismételhetőségi körülmények közötti relatív szórás általában a 2. táblázatban látható értékek kétharmada alatt van, és nem haladhatja meg a reprodukálhatósági körülmények közötti relatív szórást.”

4. Az 1.2.3. pont helyébe a következő szöveg lép:

„1.2.3. *A kromatográfiás elválasztásra vonatkozó követelmények*

1.2.3.1. Elfogadható minimum retenciós idő

Folyadék- (LC) vagy gázkromatográfia (GC) esetén a vizsgálat tárgyát képező analit(ok) elfogadható minimum retenciós ideje kétszerese az oszlop holt térfogatához tartozó retenciós időnek.

1.2.3.2. Az extraktumban lévő analit retenciós ideje

Az extraktumban lévő analit retenciós idejének ± 0,1 perc tűréshatár mellett meg kell felelnie a kalibráló standard, a mátrix-illesztett standard vagy a mátrix-erősített standard retenciós idejének. Gyors kromatográfia esetén, ahol a retenciós idő 2 percnél kisebb, a retenciós idő legfeljebb 5 %-os eltérése elfogadható.

1.2.3.3. Retenciós idő belső standard használata esetén

Belső standard használatakor az analit kromatográfiás retenciós idejének a belső standard retenciós idejéhez viszonyított arányának (azaz az analit relatív retenciós ideje) meg kell felelnie a kalibráló standard, a mátrix-illesztett standard vagy a mátrix-erősített standard retenciós idejének, gázkromatográfia esetén 0,5 % és folyadékkromatográfia esetén 1 % maximális eltérés mellett, az e rendelet hatálybalépése óta validált módszerekre vonatkozóan.”

5. A 2.1. pontban az 5. táblázat helyébe a következő táblázat lép:

„5. táblázat

Az analitikai módszerek osztályozása a meghatározandó teljesítményjellemzők szerint

Módszer	Megerősítés		Szűrés		
	Kvalitatív	Kvantitatív	Kvalitatív	Félkvantitatív (†)	Kvantitatív
Anyagok	A	A, B	A, B	A, B	A, B
1.2. szerinti azonosítás	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	–		x	x	x
Valódiság		x			x
Precizitás		x		(x)	x
Relatív mátrixhatás/abszolút visszanyerés (*)		x			x
Szelektivitás/specificitás		x	x	x	x
Stabilitás (#)		x	x	x	x
Zavartűrés		x	x	x	x

x: A validálással bizonyítani kell a teljesítményjellemzőkre vonatkozó követelmények teljesülését.
x) Félkvantitatív szűrési módszerek esetén nem kell teljesíteni az 1.2.2.2. fejezet szerinti precizitási követelményeket. A hamis megfelelt analitikai eredmények elkerülése érdekében azonban meg kell határozni a precizitást a módszer stabilitásának bizonyításához.
A: tiltott vagy nem engedélyezett anyagok
B: engedélyezett anyagok
(†) A félkvantitatív szűrési módszer egy kvantitatív eredményeket produkáló szűrési módszer, amely azonban nem felel meg az e rendelet I. mellékletének 2. táblázata szerinti precizitási követelményeknek.
(*) Az MS módszerek tekintetében validálással kell bizonyítani a teljesítményjellemzőkre vonatkozó követelmények teljesülését. A módszer relatív mátrixhatását akkor kell meghatározni, ha annak értékelése nem történt meg a validálási eljárás során. A módszer abszolút visszanyerését akkor kell meghatározni, ha nem kerül sor belső standard vagy mátrix-erősített kalibrálás alkalmazására.
(#) Ha egy mátrixban lévő analit stabilitási adatai elérhetők a szakirodalomból vagy egy másik laboratóriumtól, ezeket az adatokat nem kell újra meghatároznia az érintett laboratóriumnak. Az oldatban lévő analitok elérhető stabilitási adataira való hivatkozás azonban csak azonos feltételek alkalmazása esetén fogadható el.”

6. A 2.2.1. pont helyébe a következő szöveg lép:

„2.2.1. *Hagyományos validálás*

A paraméterek hagyományos módszerekkel történő kiszámítása több egyedi kísérlet elvégzését igényli (lásd e melléklet 5. táblázatát). Nagyobb változások esetében ellenőrizni kell a teljesítményjellemzők állandó érvényességét. Sokanalites módszerek esetén több analit is elemezhető egyidejűleg, amennyiben sikerült kizárni az esetleg releváns interferenciákat. Több teljesítményjellemző határozható meg hasonló módon. A munkamennyiség minimalizálása érdekében ezért ajánlatos a kísérleteket minél inkább összevonni (pl. ismételhetőség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság a specificitással, a vakmintáknak a megerősítési döntési határérték meghatározására szolgáló elemzésével és a specificitás vizsgálatával együtt).”

7. A 2.2.1.2. pont 1. a) pontjának helyébe a következő szöveg lép:

„a) az RPA 0,5-szöröse (**), 1,0-szorosa és 1,5-szöröse; vagy

_____

(**) Amennyiben egy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyag validálásához az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti azon legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető, vagy pedig az LCL értékkel, amennyiben az alacsonyabb, mint az RPA 0,5-szöröse.”

8. A 2.2.1.3. pont a következőképpen módosul:

a) az 1. a) pont helyébe a következő szöveg lép:

„a) az RPA 0,5-szöröse (***), 1,0-szorosa és 1,5-szöröse; vagy

_____

(***) Amennyiben egy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyag validálásához az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti azon legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető, vagy pedig az LCL értékkel, amennyiben az alacsonyabb, mint az RPA 0,5-szöröse.”;

b) a 6. pont helyébe a következő szöveg lép:

„6. Legalább két másik alkalommal ismételje meg a fenti lépéseket, szintenként összesen legalább 18 ismétlést végezve.”

9. A 2.2.1.4. pont a következőképpen módosul:

a) az 1. a) pont helyébe a következő szöveg lép:

„a) az RPA 0,5-szöröse (****), 1,0-szorosa és 1,5-szöröse; vagy

_____

(****) Amennyiben egy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyag validálásához az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti azon legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető, vagy pedig az LCL értékkel, amennyiben az alacsonyabb, mint az RPA 0,5-szöröse.";

b) az 5. pont helyébe a következő szöveg lép:

„5. Legalább két másik alkalommal ismételje meg a fenti lépéseket (szintenként összesen legalább 18 ismétlést végezve), lehetőség szerint más vakanyag-tételekkel, más vizsgáló személyekkel és a lehető legtöbb eltérő környezeti körülmény között, pl. más reagens- és oldószer-tételek, más szobahőmérsékletek, más műszerek vagy egyéb módosított paraméterek alkalmazásával."

10. A 2.2.2. pontban a 6. táblázatot követő mondat helyébe a következő szöveg lép:

„A módszer jellemzőinek kiszámítását Jülicher et al. (*****) leírása vagy az ISO/TS 23471:2022 (******) szerint kell végezni.

_____

(*****) 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 (Nyomelemzési kimutatási módszerek kiértékelése egy statisztikai alapú, házon belüli validálási koncepció útján). Analyst, 123, 173.

(******) ISO/TS 23471:2022 – Kísérleti tervek a bizonytalanság értékeléséhez. Faktoriális tervezés alkalmazása a bizonytalansági függvények meghatározásánál."

11. A 2.5. pont harmadik bekezdésének helyébe a következő szöveg lép:

„Az alábbi megközelítések alkalmazandók, ha a szükséges stabilitási adatok nem érhetők el. Emellett az e melléklet 7. táblázatában szereplőhöz hasonló tárolási hőmérsékleti sémával alkalmazott izokron megközelítés (*******) is lehetővé teszi az analitok potenciális instabilitásának megállapítását és a megfelelő tárolási időszakok becslését, és szintén alkalmazható.

_____

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

12. A 2.5.2. pont helyébe a következő szöveg lép:

„2.5.2. *Mátrixban lévő analit(ok) stabilitásának meghatározása*

1. Lehetőség szerint már előfordult mintákat kell használni. Ha nem áll rendelkezésre már előfordult mátrix, akkor analittel erősített vakmátrix használandó.

2. Amennyiben rendelkezésre áll megfelelő, már előfordult mátrix, akkor homogenizálja (lehetőleg addig, amíg az még friss). Ossza fel a mátrixot öt részre, és mindegyik részből elemezzen egy alikvotot.

3. Ha nem áll rendelkezésre már előfordult mátrix, akkor vegyen némi vakmátrixot, majd homogenizálja. Ossza fel a mátrixot öt részre. Erősítse meg mindegyik részt a kérdéses szint körüli analittel, amit lehetőség szerint kis mennyiségű vizes oldatban kell elkészíteni. Azonnal elemezzen minden részből egy alikvotot.

4. A már előfordult homogenizált mátrix vagy az erősített dúsított vakmátrix részeit (részmintáit) tárolja olyan hőmérsékleten, amely megfelel a laboratóriumban az adott analit/mátrix-kombináció tekintetében elfogadott tárolási körülményeknek, és határozza meg az analit koncentrációját a rövid távú tárolást, a középtávú tárolást és a hosszú távú tárolást követően (legalább annyi ideig, amíg a mintát rendszerint a laboratóriumban tartják).

5. A tárolt részből vett öt alikvot középértéke legfeljebb a módszer laboratóriumon belüli reprodukálhatóságával térhet el a frissen készített öt alikvot középértékétől. A frissen készített öt alikvot középértékét kell alapul venni a százalékos eltérés kiszámításához.

6. Jegyezze fel az elfogadható maximális tárolási időt és az optimális tárolási körülményeket."

13. A 2.7. pont a következőképpen módosul:

a) az 1. b) pont helyébe a következő szöveg lép:

„b) 2. módszer: Megerősített vakanyag vizsgálata az eredetileg választott STC koncentrációszintjén. Ezen a koncentrációszinten – a meghatározás megbízható alapjának biztosítására – 20 megerősített vakanyagot kell elemezni. Ha ezen a koncentrációszinten a hamis megfelelt eredmények aránya továbbra is ≤ 5 %, akkor ez a szint jelenti a módszer kimutatási képességét. Ha a kapott hamis megfelelt eredmények aránya > 5 %, a választott STC-t meg kell emelni, és a vizsgálatot meg kell ismételni a legfeljebb 5 % hamis megfelelt eredményre vonatkozó követelménynek való megfelelés ellenőrzése érdekében.";

b) a 2. pont második bekezdését el kell hagyni.

14. A 2.9. pontban az első bekezdés helyébe a következő szöveg lép:

„A módszer abszolút visszanyerését nem szükséges meghatározni, ha rendelkezésre áll belső standard, mátrixerősített kalibrálás vagy mindkettő. Minden más esetben meg kell határozni a módszer abszolút visszanyerését."

15. A 2.10. pont utolsó bekezdésének helyébe a következő szöveg lép:

„Az MF (IS-re normalizált standard) esetében a relatív szórás nem haladhatja meg az e melléklet 2. táblázatában megadott értékeket."

16. A 3. fejezet harmadik bekezdésének helyébe a következő szöveg lép:

„Rutinelemzés során a hiteles anyagminták (CRM-ek) elemzése jelenti a megfelelő opciót a módszer teljesítményének bizonyításához. Mivel az adott analitokat a szükséges koncentrációszinten tartalmazó CRM-ek ritkán állnak rendelkezésre, helyettük olyan referenciaanyagok is használhatók, amelyeket uniós referencialaboratóriumok vagy ISO/IEC 17043:2023 (********) szerinti akkreditációval rendelkező laboratóriumok biztosítanak és jellemeznek. További lehetőségként rendszeresen ellenőrzött, házon belüli referenciaanyagok is alkalmazhatók.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023 Megfelelőségértékelés – Jártassági vizsgálatok általános követelményei."