Eiropas Savienības
Oficiālais Vēstnesis

LV
L sērija

2024/2052

31.7.2024.

KOMISIJAS ĪSTENOŠANAS REGULA (ES) 2024/2052

(2024. gada 30. jūlijs),

ar ko attiecībā uz regulas darbības jomu un produktīvajiem dzīvniekiem izmantotu farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku analīzes metožu dažiem veiktspējas kritērijiem groza Īstenošanas regulu (ES) 2021/808

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2017/625 (2017. gada 15. marts) par oficiālajām kontrolēm un citām oficiālajām darbībām, kuras veic, lai nodrošinātu, ka tiek piemēroti pārtikas un barības aprites tiesību akti, noteikumi par dzīvnieku veselību un labturību, augu veselību un augu aizsardzības līdzekļiem, un ar ko groza Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 999/2001, (EK) Nr. 396/2005, (EK) Nr. 1069/2009, (EK) Nr. 1107/2009, (ES) Nr. 1151/2012, (ES) Nr. 652/2014, (ES) 2016/429 un (ES) 2016/2031, Padomes Regulas (EK) Nr. 1/2005 un (EK) Nr. 1099/2009 un Padomes Direktīvas 98/58/EK, 1999/74/EK, 2007/43/EK, 2008/119/EK un 2008/120/EK un atceļ Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 854/2004 un (EK) Nr. 882/2004, Padomes Direktīvas 89/608/EEK, 89/662/EEK, 90/425/EEK, 91/496/EEK, 96/23/EK, 96/93/EK un 97/78/EK un Padomes Lēmumu 92/438/EEK (Oficiālo kontroļu regula) ([1]), un jo īpaši tās 34. panta 6. punktu,

tā kā:

(1) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2021/808 ([2]) noteic noteikumus par produktīvajiem dzīvniekiem izmantotu farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku analīzes metožu veiktspēju un rezultātu interpretēšanu, kā arī par paraugu ņemšanas metodēm.

(2) Īstenošanas regula (ES) 2021/808 cita starpā ir par to analīzes metožu veiktspējas kritērijiem, kuras izmanto farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku noteikšanai barībā. Tomēr būtu jāprecizē, ka minētā īstenošanas regula attiecas tikai uz metodēm, kuras izmanto, lai pārbaudītu atbilstību konkrētiem noteikumiem, kas nosaka reglamentētos līmeņus barībā, un kuras iekļautas Komisijas Īstenošanas regulā (ES) 2022/1646 ([3]) minētajos valsts daudzgadu kontroles plānos farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku jomā, bet tā neattiecas uz metodēm, kuras izmanto, lai pārbaudītu atbilstību Komisijas Deleģētajā regulā (ES) 2024/1229 ([4]) minētajiem noteikumiem par antimikrobiālo aktīvo vielu šķērskontamināciju nemērķa barībā. Attiecīgi būtu jāgroza Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 darbības joma.

(3) Kopš Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 pieņemšanas ir atjaunināti vairāki starptautiskie standarti. Lai attiecīgās atsauces joprojām būtu precīzas, tās būtu attiecīgi jāatjaunina.

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

([2]) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2021/808 (2021. gada 22. marts) par produktīviem dzīvniekiem izmantotu farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku analīzes metožu veiktspēju un rezultātu interpretēšanu, kā arī par paraugu ņemšanas metodēm un ar ko atceļ Lēmumus 2002/657/EK un 98/179/EK (OV L 180, 21.5.2021., 84. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2022/1646 (2022. gada 23. septembris) par vienotu praktisku kārtību oficiālo kontroļu veikšanai attiecībā uz veterināru zāļu vai barības piedevu statusā atļautu farmakoloģiski aktīvu vielu un aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvu vielu un to atlieku lietošanu, par valsts daudzgadu kontroles plānu konkrēto saturu un īpašu to sagatavošanas kārtību (OV L 248, 26.9.2022., 32. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Komisijas Deleģētā regula (ES) 2024/1229 (2024. gada 20. februāris), ar ko, nosakot konkrētus maksimālos antimikrobiālo aktīvo vielu šķērskontaminācijas līmeņus nemērķa barībā un šo vielu analīzes metodes barībā, papildina Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/4 (OV L, 2024/1229, 30.4.2024., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Lai veiktspējas kritēriji tiktu pienācīgi pārbaudīti, Īstenošanas regulā (ES) 2021/808 būtu skaidri jānorāda, ka jebkādas atkāpes no noteiktajiem tehniskajiem kritērijiem būtu jādokumentē un jāanalizē, saglabājot izsekojamus pierādījumus. Tāpēc šī prasība būtu jāpievieno analīzes metožu vispārīgajām prasībām.

(5) Ir beidzies pārejas periods attiecībā uz noteiktiem Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 7. panta noteikumiem. Tātad ir lietderīgi minēto pantu attiecīgi grozīt.

(6) Lai uzlabotu apstiprinošo metožu vispārīgo prasību lasāmību, dažas attiecīgo noteikumu daļas būtu jāiekļauj īpašā apakšnodaļā, kas attiecas uz paralēlās hromatogrāfijas īpašo izmantošanu.

(7) Pamatojoties uz Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 īstenošanas gaitā gūto pieredzi, dažos gadījumos variācijas koeficients atkārtojamības apstākļos neizpilda prasības, kas noteiktas attiecībā uz tā precizitāti, un tāpēc šī prasība būtu jāgroza, lai ņemtu vērā reproducējamības apstākļus.

(8) Atkarībā no veiktspējas rādītājiem var būt trīs dažāda veida skrīninga metodes. Lai gan Īstenošanas regulā (ES) 2021/808 ir definētas kvalitatīvās un kvantitatīvās metodes, nav skaidrojuma par puskvantitatīvo skrīninga metodi. Tāpēc analīzes metožu klasifikācijai būtu jāpievieno skaidrojums par šāda veida metodi.

(9) Prasības veikt vairākus atsevišķus eksperimentus saistībā ar katrām lielākām izmaiņām pašlaik attiecas uz robustumu. Pie lielākām izmaiņām būtu jāpārbauda arī pārējie veiktspējas rādītāji, tāpēc būtu jāmin atsauce uz visiem nepieciešamajiem veiktspējas rādītājiem un attiecīgie noteikumi būtu attiecīgi jāgroza.

(10) Neatļautai farmakoloģiski aktīvai vielai tiek prasīts validēt koncentrāciju, kas 0,5 reizes pārsniedz darbību izraisošās atsauces vērtības (*RPA*). Tomēr dažreiz tas nav saprātīgi iespējams, jo koncentrācija no analītiskā viedokļa ir pārāk zema, un tāpēc koncentrāciju, kas 0,5 reizes pārsniedz darbību izraisošo atsauces vērtību, var aizstāt ar viszemāko koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz *RPA*, kas ir saprātīgi iespējams. Dažos gadījumos zemākais kalibrētais līmenis var būt mazāks par 0,5 reiz *RPA*, tāpēc attiecīgajās zemsvītras piezīmēs būtu jāiekļauj iespēja validēt šādu koncentrācijas līmeni.

(11) Lai precizētu, kāds replikātu kopskaits ir vajadzīgs atkārtojamības un laboratorijas iekšējās reproducējamības noteikšanai, šis skaitlis būtu skaidri jānorāda attiecīgajās apakškategorijās.

(12) Analīzes metodes var validēt saskaņā ar alternatīviem modeļiem, izmantojot eksperimenta plānu. Pašlaik ir starptautisks standarts ISO/TS 23471:2022, tāpēc uz to būtu jāpievieno atsauce kā uz vēl vienu iespēju, kā aprēķināt metodes rādītājus.

(13) Nosakot analizējamās vielas stabilitāti, izohroniska pieeja ļauj labāk noteikt iespējamo analizējamās vielas nestabilitāti, kā arī aplēst piemērotus uzglabāšanas periodus. Tāpēc šī pieeja būtu jāpievieno analizējamās vielas stabilitātes noteikšanas iespējām.

(14) Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 īstenošanas gaitā procedūra, kas apraksta analizējamās vielas stabilitātes noteikšanu matricā, radīja atšķirīgas interpretācijas. Tāpēc ir lietderīgi minēto procedūru precizēt sīkāk, jo īpaši analizējamās vielas pastiprināšanas posmus un pareizu terminu izmantošanu alikvotām daļām un porcijām.

(15) Pašlaik 2. metode, ar ko aprēķina noteikšanas spēju skrīningam (CCβ) attiecībā uz neatļautām vai aizliegtām farmakoloģiski aktīvām vielām, ietver tikai gadījumus, kur izvēlētā skrīninga mērķkoncentrācija nodrošina 5 % vai mazāk šķietami atbilstošu rezultātu. Tāpēc būtu jāpievieno noteikums par gadījumiem, kur šķietami atbilstošu rezultātu procentuālā daļa ir lielāka par 5.

(16) Attiecībā uz skrīninga metodēm ziņo tikai par atsevišķas vielas CCβ. Tāpēc CCβ aprēķināšanas noteikumos iekļautais papildu noteikums par CCβ summu ir lieks un būtu jāsvītro.

(17) Absolūto atgūstamību metodei ir nepieciešams noteikt vai nu tad, ja nav iekšējā standarta, vai ja tiek izmantota pastiprinātas matricas kalibrēšana. Pašreizējais formulējums, saskaņā ar kuru metodes absolūtā atgūstamība ir jānosaka tad, ja netiek izmantots iekšējais standarts vai pastiprinātas matricas kalibrēšana, var būt neskaidrs, jo to var saprast tā, ka abi gadījumi notiek kopā, lai gan absolūtās atgūstamības noteikšanai pietiek tikai ar vienu no abiem nosacījumiem.

(18) Attiecībā uz relatīvo matricas efektu pašlaik variācijas koeficienta vērtība attiecas uz maksimālo skaitlisko procentuālo daļu, nediferencējot masas frakcijas. Tā kā Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 I pielikuma 2. tabulā ir norādīti dažādi pieņemami variācijas koeficienti atkarībā no dažādajām masas frakcijām, pieņemamajam variācijas koeficientam būtu jāattiecas uz minētajā tabulā norādītajām vērtībām.

(19) Tāpēc Īstenošanas regula (ES) 2021/808 būtu attiecīgi jāgroza.

(20) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Augu, dzīvnieku, pārtikas aprites un dzīvnieku barības pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

Īstenošana regulu (ES) 2021/808 groza šādi:

1) regulas 1. pantu aizstāj ar šādu:

"*1. pants*

Priekšmets un darbības joma

Šī regula nosaka noteikumus par farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku analīzes metodēm, ko izmanto paraugu ņemšanā un laboratoriskajās analīzēs Komisijas Īstenošanas regulas (ES) 2022/1646 (*) 3. pantā definēto valstu plānu ietvaros. Tā arī nosaka noteikumus par šo laboratorisko analīžu rezultātu interpretēšanu.

Šo regulu piemēro oficiālajām kontrolēm, kuru mērķis ir pārbaudīt, vai ir ievērotas prasības par farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku klātbūtni.

(*) Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2022/1646 (2022. gada 23. septembris) par vienotu praktisku kārtību oficiālo kontroļu veikšanai attiecībā uz veterināru zāļu vai barības piedevu statusā atļautu farmakoloģiski aktīvu vielu un aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvu vielu un to atlieku lietošanu, par valsts daudzgadu kontroles plānu konkrēto saturu un īpašu to sagatavošanas kārtību (OV L 248, 26.9.2022., 32. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).";

2) regulas 2. panta otro daļu groza šādi:

a) 36. punktu aizstāj ar šādu:

"36) "reproducējamība" ir precizitāte apstākļos, kur testa rezultātus iegūst ar vienu un to pašu metodi, ko izmanto identiskām testa vienībām dažādās laboratorijās dažādi operatori, lietojot dažādu aprīkojumu (*);

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

b) 47. punktu aizstāj ar šādu:

"47) "mērvienības" ir tās mērvienības, kas aprakstītas ISO 80000-1:2022 (*) un Padomes Direktīvā 80/181/EEK (**);

_____

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

(**) Padomes Direktīva 80/181/EEK (1979. gada 20. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz mērvienībām un par Direktīvas 71/354/EEK atcelšanu (OV L 39, 15.2.1980., 40. lpp., ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).";

3) regulas 3. panta 4. punktā aiz pirmās daļas pievieno šādu otro daļu:

"Ja validēšanas gaitā ir novērotas novirzes no I pielikuma 1. un 2. tabulā noteiktajiem kritērijiem, dokumentāli izsekojamā veidā analizē šo noviržu ietekmi uz validācijas iznākumu.";

4) regulas 7. panta trešo daļu svītro;

5) Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 I pielikumu groza saskaņā ar šīs regulas pielikumu.

2. pants

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2024. gada 30. jūlijā

Komisijas vārdā –
priekšsēdētāja
Ursula VON DER LEYEN

PIELIKUMS

Īstenošanas regulas (ES) 2021/808 I pielikumu groza šādi:

1) pielikuma 1.2.1. punktu aizstāj ar šādu:

"1.2.1. *Apstiprinošajām metodēm piemērojamās vispārīgās prasības*

Aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā CCα ir tik zema, cik vien saprātīgi iespējams. Tādu aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā, kurām saskaņā ar Regulu (ES) 2019/1871 ir noteikta *RPA*, CCα ir zemāka par darbību izraisošo atsauces vērtību vai vienāda ar to.

Atļautu vielu gadījumā CCα ir augstāka nekā MAL vai MD, taču pēc iespējas tuvāka MAL vai MD.

Apstiprināšanas nolūkiem lieto tikai tās analīzes metodes, par kurām dokumentāli izsekojamā veidā var pierādīt, ka tās ir validētas un to šķietamās neatbilstības attiecība (α kļūda) aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā ir mazāka par vai vienāda ar 1 %, bet atļautu vielu gadījumā – mazāka par vai vienāda ar 5 %.

Apstiprinošās metodes sniedz informāciju par analizējamās vielas strukturālo ķīmisko sastāvu. Attiecīgi apstiprinošās metodes, kas balstās tikai uz hromatogrāfisko analīzi, neizmantojot masspektrometrisko noteikšanu, vienas pašas nav piemērotas būt par apstiprinošajām metodēm aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvo vielu gadījumā. Ja masspektrometrija nav piemērota atļautām vielām, var izmantot citas metodes, piemēram, augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfiju ar diodu matricas detektoru (*HPLC-DAD*) un augstas izšķirtspējas šķidrumhromatogrāfiju ar fluorescences detektoru (*HPLC-FLD*) vai to apvienojumu.

Ja saskaņā ar apstiprinošo metodi nepieciešams, ekstrakcijas procedūras sākumā testporcijai pievieno piemērotu iekšējo standartu. Atkarībā no pieejamības izmanto vai nu stabilas ar izotopu marķētas analizējamās vielas formas, kas ir īpaši piemērotas masspektrometriskajai noteikšanai, vai analogus savienojumus, kas ir strukturāli cieši radniecīgi ar analizējamo vielu.";

2) starp 1.2.1. un 1.2.2. punktu iekļauj 1.2.1.a punktu:

"1.2.1.a *Paralēlās hromatogrāfijas īpaša izmantošana, ja nav iekšējo standartu*

Ja nevar izmantot piemērotu iekšējo standartu, analizējamās vielas identifikāciju vēlams apstiprināt ar paralēlo hromatogrāfiju (*). Šādā gadījumā iegūst tikai vienu pīķi, palielinātais pīķa augstums (vai laukums) ir ekvivalents pievienotās analizējamās vielas daudzumam. Ja tas nav praktiski iespējams, izmanto saskaņotas matricas vai pastiprinātas matricas standartus.

(*) Paralēlā hromatogrāfija ir procedūra, kurā parauga izvilkumu pirms hromatogrāfiskās analīzes posma (-iem) sadala divās daļās. Pirmajai daļai veic hromatogrāfisko analīzi. Otro daļu sajauc ar standarta analizējamo vielu, kurai jāveic mērījumi. Tad arī šim maisījumam veic hromatogrāfisko analīzi. Pievienotās standarta analizējamās vielas daudzumam jābūt līdzīgam aplēstajam analizējamās vielas daudzumam izvilkumā. Paralēlo hromatogrāfiju izmanto, lai uzlabotu analizējamās vielas identificēšanu, ja izmanto hromatogrāfijas metodes, jo īpaši tad, ja nevar izmantot nevienu piemērotu iekšējo standartu.";

3) pielikuma 1.2.2.2. apakšpunktā teikumu aiz 2. tabulas virsrakstu aizstāj ar šādu:

"Atkārtojamības apstākļos veiktās analīzēs variācijas koeficients atkārtojamības apstākļos parasti ir zemāks par divām trešdaļām no 2. tabulā norādītajām vērtībām, un tam jābūt zemākam par vai vienādam ar variācijas koeficientu reproducējamības apstākļos.";

4) pielikuma 1.2.3. punktu aizstāj ar šādu:

"1.2.3. *Hromatogrāfiskajai nošķiršanai piemērojamās prasības*

1.2.3.1. Minimālais pieņemamais izdalīšanas laiks

Šķidrumhromatogrāfijā (*LC*) vai gāzhromatogrāfijā (*GC*) minimālais pieņemamais izdalīšanas laiks analizējamai(-ām) vielai(-ām), ko pēta, ir divreiz garāks par izdalīšanas laiku, kas atbilst kolonnas brīvajam tilpumam.

1.2.3.2. Analizējamās vielas izdalīšanas laiks izvilkumā

Analizējamās vielas izdalīšanas laiks izvilkumā atbilst kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta vai pastiprinātas matricas standarta izdalīšanas laikam ar ± 0,1 minūtes pielaidi. Ātrās hromatogrāfijas gadījumā, kur izdalīšanas laiks ir īsāks par 2 minūtēm, pieņemamā novirze ir mazāk nekā 5 % no izdalīšanas laika.

1.2.3.3. Izdalīšanas laiks iekšējā standarta izmantošanas gadījumā

Ja izmanto iekšējo standartu, analizējamās vielas relatīvais izdalīšanas laiks, proti, analizējamās vielas hromatogrāfiskās izdalīšanas laika attiecība pret iekšējā standarta hromatogrāfiskās izdalīšanas laiku, atbilst kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta vai pastiprinātas matricas standarta izdalīšanas laikam ar 0,5 % maksimālo novirzi gāzhromatogrāfijai un 1 % maksimālo novirzi šķidrumhromatogrāfijai attiecībā uz metodēm, kas validētas no šīs regulas spēkā stāšanās dienas.";

5) pielikuma 2.1. apakšnodaļā 5. tabulu aizstāj ar šādu:

"5. tabula

Analīzes metožu klasifikācija pēc veiktspējas rādītājiem, kas jānosaka

Metode	Apstiprinājuma		Skrīninga		
	Kvalitatīva	Kvantitatīva	Kvalitatīva	Puskvantitatīva (†)	Kvantitatīva
Vielas	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikācija saskaņā ar 1.2. apakšnodaļu	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	–		x	x	x
Ticamība		x			x
Precizitāte		x		(x)	x
Relatīvais matricas efekts/absolūtā atgūstamība (*)		x			x
Selektivitāte/specifiskums		x	x	x	x
Stabilitāte (#)		x	x	x	x
Robustums		x	x	x	x

x: ar validēšanu jāpierāda, ka ir izpildītas veiktspējas rādītāju prasības.
x) 1.2.2.2. apakšpunktā minētās precizitātes prasības nav jāizpilda, ja izmanto puskvantitatīvās skrīninga metodes. Tomēr precizitāti nosaka ar mērķi pierādīt, ka metode ir piemērota tam, lai novērstu šķietami atbilstošu analīžu rezultātu ieguvi.
A: aizliegtas vai neatļautas vielas.
B: atļautas vielas.
(+) Puskvantitatīvā skrīninga metode ir skrīninga metode, kas dod kvantitatīvus rezultātus, bet neatbilst precizitātes prasībām, kas norādītas šīs regulas I pielikuma 2. tabulā.
(*) Attiecas uz masspektrometrijas metodēm; ar validēšanu pierāda, ka ir izpildītas veiktspējas rādītāju prasības. Metodes relatīvo matricas efektu nosaka, ja šis efekts nav ticis novērtēts validēšanas procedūras laikā. Metodes absolūto atgūstamību nosaka, ja netiek izmantots iekšējais standarts vai pastiprinātas matricas kalibrēšana.
(#) Ja matricā esošo analizējamo vielu stabilitātes dati ir pieejami zinātniskajā literatūrā vai iegūti no citas laboratorijas, šie dati attiecīgajā laboratorijā nav jānosaka vēlreiz. Tomēr atsauce uz pieejamajiem šķīdumā esošo analizējamo vielu stabilitātes datiem ir pieņemama tikai tad, ja nodrošinātie apstākļi ir identiski.";

6) pielikuma 2.2.1. punktu aizstāj ar šādu:

"2.2.1. *Konvencionāla validēšana*

Lai aprēķinātu parametrus saskaņā ar konvencionālām metodēm, jāveic vairāki atsevišķi eksperimenti (sk. šā pielikuma 5. tabulu). Lielāku izmaiņu gadījumā ir jāpārbauda, vai veiktspējas rādītāji joprojām ir pamatoti. Izmantojot metodes, kas ļauj noteikt vairākas analizējamās vielas, vienlaicīgi var analizēt vairākas analizējamās vielas, ja ir izslēgti iespējami būtiski traucējumi. Līdzīgi var noteikt vairākus veiktspējas rādītājus. Tādējādi, lai samazinātu darba slodzi, ieteicams eksperimentus pēc iespējas apvienot (piemēram, atkārtojamību un laboratorijas iekšējo reproducējamību – ar specifiskumu, tukšo paraugu analīzi ar mērķi noteikt izšķiršanas robežu apstiprināšanai un specifiskuma testēšanu).";

7) pielikuma 2.2.1.2. apakšpunkta 1. punkta a) apakšpunktu aizstāj ar šādu:

"a) 0,5 (**), 1,0 un 1,5 reiz *RPA* vai

_____

(**) Ja neatļautas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,5 reiz *RPA* nav saprātīgi iespējama, koncentrāciju 0,5 reiz *RPA* var aizstāt ar viszemāko saprātīgi iespējamo koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz *RPA* vai ar *LCL*, ja tas ir zemāks nekā 0,5 reiz *RPA*.";

8) pielikuma 2.2.1.3. apakšpunktu groza šādi:

a) 1. punkta a) apakšpunktu aizstāj ar šādu:

"a) 0,5 (***), 1,0 un 1,5 reiz *RPA* vai

_____

(***) Ja neatļautas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,5 reiz *RPA* nav saprātīgi iespējama, koncentrāciju 0,5 reiz *RPA* var aizstāt ar viszemāko saprātīgi iespējamo koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz *RPA* vai ar *LCL*, ja tas ir zemāks nekā 0,5 reiz *RPA*.";

b) 6. punktu aizstāj ar šādu:

"6. Atkārto šīs darbības vismaz vēl divas reizes, kopā ar vismaz 18 replikātiem katrā līmenī.";

9) 2.2.1.4. apakšpunktu groza šādi:

a) 1. punkta a) apakšpunktu aizstāj ar šādu:

"a) 0,5 (****), 1,0 un 1,5 reiz *RPA* vai

_____

(****) Ja neatļautas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,5 reiz *RPA* nav saprātīgi iespējama, koncentrāciju 0,5 reiz *RPA* var aizstāt ar viszemāko saprātīgi iespējamo koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz *RPA* vai ar *LCL*, ja tas ir zemāks nekā 0,5 reiz *RPA*.";

b) 5. punktu aizstāj ar šādu:

"5. Atkārto šīs darbības vismaz vēl divas reizes (kopā ar vismaz 18 replikātiem katrā līmenī) ar dažādām tukšā materiāla partijām, dažādiem operatoriem un tik dažādos vides apstākļos, cik iespējams, piemēram, ar dažādām reaģentu, šķīdinātāju partijām, dažādā istabas temperatūrā, ar dažādiem instrumentiem vai citu parametru variācijām.";

10) pielikuma 2.2.2. punktā teikumu aiz 6. tabulas aizstāj ar šādu:

"Metožu rādītājus aprēķina, kā aprakstījis *B. Jülicher* un citi (*****) vai kā aprakstīts standartā ISO/TS 23471:2022 (******).

_____

(*****) *Jülicher, B., Gowik, P.* un *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) pielikuma 2.5. apakšnodaļas trešo daļu aizstāj ar šādu:

"Ja nepieciešamo stabilitātes datu nav, būtu jāizmanto tālāk minētās pieejas. Turklāt izmantojot izohronisko pieeju (*******) ar uzglabāšanas temperatūras shēmu, kas līdzīga šā pielikuma 7. tabulā norādītajai, var noteikt iespējamo analizējamās vielas nestabilitāti un arī aplēst piemērotus uzglabāšanas periodus, un arī to var izmantot.

_____

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

12) pielikuma 2.5.2. punktu aizstāj ar šādu:

"2.5.2. *Analizējamās(-o) vielas(-u) stabilitātes noteikšana matricā*

1. Ja vien iespējams, lieto dabiski inficētus paraugus. Ja dabiski inficēta matrica nav pieejama, lieto tukšu matricu, kas pastiprināta ar analizējamo vielu.

2. Ja ir pieejama interesējošā matrica, to homogenizē, vēlams, kamēr matrica vēl ir svaiga. Matricu sadala piecās porcijās, un analizē pa vienai alikvotajai daļai no katras porcijas.

3. Ja nav pieejama dabiski inficēta matrica, ņem tukšu matricu un homogenizē to. Matricu sadala piecās porcijās. Katru porciju pastiprina ar analizējamo vielu tuvu interesējošam līmenim, kuru vēlams sagatavot nelielā ūdens šķīduma daudzumā. Nekavējoties analizē pa vienai alikvotajai daļai no katras porcijas.

4. Homogenizētās dabiski inficētās matricas vai pastiprinātās tukšās matricas porcijas (apakšparaugus) uzglabā temperatūrā, kas atspoguļo uzglabāšanas apstākļus, kuri laboratorijā pieņemti konkrētai analizējamās vielas/matricas kombinācijai, un nosaka analizējamās vielas koncentrācijas pēc īslaicīgas uzglabāšanas, vidēji ilgas uzglabāšanas un ilglaicīgas uzglabāšanas (vismaz tik ilgi, kamēr paraugs parasti tiek turēts laboratorijā).

5. Vienas uzglabātās porcijas piecu alikvoto daļu vidējā vērtība no piecu svaigi sagatavotu alikvoto daļu vidējās vērtības atšķiras ne vairāk kā par laboratorijas iekšējo reproducējamību, kas sasniedzama ar konkrēto metodi. Piecu svaigi sagatavoto alikvoto daļu vidējo vērtību izmanto par pamatu procentuālās atšķirības aprēķināšanai.

6. Reģistrē maksimālo pieņemamo uzglabāšanas laiku un optimālos uzglabāšanas apstākļus.";

13) pielikuma 2.7. apakšnodaļu groza šādi:

a) 1. punkta b) apakšpunktu aizstāj ar šādu:

"b) 2. metode: pastiprināta tukšā materiāla izmeklēšana sākotnēji izvēlētajā skrīninga mērķkoncentrācijā. Lai šai noteikšanai nodrošinātu uzticamu pamatu, šajā koncentrācijas līmenī analizē 20 pastiprinātus tukšos materiālus. Ja šajā koncentrācijas līmenī joprojām ir ≤ 5 % šķietami atbilstošu rezultātu, līmenis ir vienāds ar metodes noteikšanas spēju. Ja iegūst > 5 % šķietami atbilstošu rezultātu, atlasīto *STC* palielina un izmeklēšanu atkārto, lai pārbaudītu atbilstību ≤ 5 % šķietami atbilstīgu rezultātu prasībai.";

b) 2. punkta otro daļu svītro;

14) pielikuma 2.9. apakšnodaļas pirmo daļu aizstāj ar šādu:

"Metodes absolūtā atgūstamība nav jānosaka, ja ir pieejams iekšējais standarts, pastiprinātas matricas kalibrēšana vai abi minētie. Visos citos gadījumos nosaka metodes absolūto atgūstamību.";

15) pielikuma 2.10. apakšnodaļas pēdējo daļu aizstāj ar šādu:

"MF (normalizēts IS standarts) gadījumā variācijas koeficients nepārsniedz šā pielikuma 2. tabulā norādītās vērtības.";

16) pielikuma 3. nodaļas trešo daļu aizstāj ar šādu:

"Regulāras analīzes gaitā metodes veiktspējas pierādīšanai vēlams izmantot sertificētu standartmateriālu analīzi. Tā kā sertificēti standartmateriāli, kas satur attiecīgās analizējamās vielas nepieciešamajā koncentrācijas līmenī, ir pieejami reti, kā alternatīvu var izmantot arī standartmateriālus, kurus nodrošinājušas un raksturojušas Eiropas Savienības references laboratorijas vai laboratorijas, kas ir akreditētas saskaņā ar ISO/IEC 17043:2023 (********). Kā vēl vienu alternatīvu var izmantot iekšējos standartmateriālus, kas tiek regulāri kontrolēti.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023 Atbilstības novērtēšana. Kompetences vispārīgās prasības kvalifikācijas pārbaudes pakalpojumu sniedzējiem."