Publicatieblad
van de Europese Unie

NL
L-serie

2024/2052

31.7.2024

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2024/2052 VAN DE COMMISSIE

van 30 juli 2024

tot wijziging van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 wat betreft het toepassingsgebied ervan en bepaalde prestatiecriteria voor analysemethoden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die bij voedselproducerende dieren worden gebruikt

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen, tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 999/2001, (EG) nr. 396/2005, (EG) nr. 1069/2009, (EG) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 en (EU) 2016/2031 van het Europees Parlement en de Raad, de Verordeningen (EG) nr. 1/2005 en (EG) nr. 1099/2009 van de Raad en de Richtlijnen 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG en 2008/120/EG van de Raad, en tot intrekking van de Verordeningen (EG) nr. 854/2004 en (EG) nr. 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad, de Richtlijnen 89/608/EEG, 89/662/EEG, 90/425/EEG, 91/496/EEG, 96/23/EG, 96/93/EG en 97/78/EG van de Raad en Besluit 92/438/EEG van de Raad (verordening officiële controles) ([1]), en met name artikel 34, lid 6,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 van de Commissie ([2]) worden regels vastgesteld voor de prestaties van analysemethoden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die bij voedselproducerende dieren worden gebruikt, en voor de interpretatie van de resultaten en de toe te passen methoden voor bemonstering.

(2) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 heeft onder meer betrekking op prestatiecriteria voor analysemethoden met betrekking tot residuen van farmacologisch werkzame stoffen in diervoeders. Er moet echter worden verduidelijkt dat die uitvoeringsverordening alleen betrekking heeft op de methoden die worden gebruikt om de naleving te verifiëren van bepaalde regels tot vaststelling van de regelgevingsniveaus in diervoeders, die onder de meerjarige nationale controleplannen op het gebied van residuen van farmacologisch werkzame stoffen vallen als bedoeld in Uitvoeringsverordening (EU) 2022/1646 van de Commissie ([3]), en niet op de methoden die worden gebruikt om de naleving te verifiëren van de regels inzake kruisverontreiniging voor antimicrobiële werkzame stoffen in niet-doeldiervoeders, als bedoeld in Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1229 van de Commissie ([4]). Het toepassingsgebied van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 moet dienovereenkomstig worden gewijzigd.

(3) Sinds de vaststelling van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 zijn verschillende internationale normen bijgewerkt. Om ervoor te zorgen dat de verwijzingen daarnaar accuraat blijven, moeten deze dienovereenkomstig worden geactualiseerd.

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

([2]) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 van de Commissie van 22 maart 2021 betreffende de prestaties van analysemethoden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die bij voedselproducerende dieren worden gebruikt, betreffende de interpretatie van de resultaten en betreffende de toe te passen methoden voor bemonstering, en tot intrekking van de Beschikkingen 2002/657/EG en 98/179/EG (PB L 180 van 21.5.2021, blz. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Uitvoeringsverordening (EU) 2022/1646 van de Commissie van 23 september 2022 betreffende eenvormige praktische regelingen voor de uitvoering van officiële controles met betrekking tot het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan, betreffende de specifieke inhoud van meerjarige nationale controleplannen en specifieke regelingen voor de opstelling daarvan (PB L 248 van 26.9.2022, blz. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Gedelegeerde Verordening (EU) 2024/1229 van de Commissie van 20 februari 2024 tot aanvulling van Verordening (EU) 2019/4 van het Europees Parlement en de Raad door specifieke maximumniveaus van kruisverontreiniging voor antimicrobiële werkzame stoffen in niet-doeldiervoeders en analysemethoden voor deze stoffen in diervoeders vast te stellen (PB L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Om te waarborgen dat de prestatiecriteria voldoende worden gecontroleerd, moet in Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 uitdrukkelijk worden vermeld dat afwijkingen van de vastgestelde technische criteria moeten worden gedocumenteerd en geanalyseerd, waarbij traceerbaar bewijsmateriaal wordt bewaard. Deze eis moet daarom worden toegevoegd aan de algemene voorschriften van de analysemethoden.

(5) De overgangsperiode voor een aantal bepalingen van artikel 7 van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 is verlopen. Dat artikel moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd.

(6) Om de leesbaarheid van de algemene voorschriften voor bevestigingsmethoden te verbeteren, moeten bepaalde delen van de desbetreffende bepalingen in een specifiek subhoofdstuk over het specifieke gebruik van co-chromatografie worden opgenomen.

(7) Op basis van de ervaring die is opgedaan bij de uitvoering van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808, kan de variatiecoëfficiënt onder herhaalbaarheidsomstandigheden in bepaalde gevallen niet voldoen aan de vastgestelde precisievoorschriften, en dit voorschrift moet daarom worden gewijzigd om rekening te houden met reproduceerbaarheidsomstandigheden.

(8) Afhankelijk van de prestatiekenmerken kunnen screeningsmethoden van drie verschillende soorten zijn. Waar de kwalitatieve en kwantitatieve methoden in Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 zijn gedefinieerd, ontbreekt er een uitleg van de semikwantitatieve screeningsmethode. Daarom moet aan de indeling van analysemethoden een toelichting van deze methode worden toegevoegd.

(9) De vereiste om verscheidene afzonderlijke proeven voor iedere grotere verandering uit te voeren, verwijst momenteel naar robuustheid. Aangezien ook de andere prestatiekenmerken bij grotere veranderingen moeten worden gecontroleerd, moet naar alle noodzakelijke prestatiekenmerken worden verwezen en moeten de desbetreffende bepalingen dienovereenkomstig worden gewijzigd.

(10) Voor een niet-toegelaten farmacologisch werkzame stof wordt validatie van een concentratie van 0,5 maal de actiedrempel voorgeschreven. Soms is dit echter redelijkerwijs niet haalbaar omdat de concentratie vanuit analytisch oogpunt te laag is, en kan de concentratie van 0,5 maal de actiedrempel dus worden vervangen door de laagste concentratie tussen 0,5 en 1,0 maal de actiedrempel die redelijkerwijs haalbaar is. In sommige gevallen kan het laagste gekalibreerde niveau onder 0,5 maal de actiedrempel liggen, en daarom moet de mogelijkheid van validatie op dit concentratieniveau in de desbetreffende voetnoten worden toegevoegd.

(11) Om het totale aantal identieke monsters dat nodig is voor de bepaling van de herhaalbaarheid en de intralaboratoriumreproduceerbaarheid te verduidelijken, moet dit aantal expliciet worden vermeld in de desbetreffende subcategorieën.

(12) De validatie van de analysemethoden kan worden uitgevoerd aan de hand van alternatieve modellen en met een experimenteel plan. Momenteel is een internationale norm ISO/TS 23471:2022 beschikbaar en daarom moet een verwijzing daarnaar worden toegevoegd, als een andere mogelijkheid voor berekening van de kenmerken van de methode.

(13) Bij het bepalen van de stabiliteit van een analyt maakt een isochrone aanpak een betere bepaling van de potentiële onstabiliteit van de analyt en een raming van passende opslagperioden mogelijk. Daarom moet deze benadering worden toegevoegd aan de opties voor de bepaling van de stabiliteit van de analyt.

(14) Bij de uitvoering van Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 heeft de procedure voor de bepaling van de stabiliteit van analyt in de matrix tot verschillende interpretaties geleid. Daarom moet die procedure verder worden verduidelijkt, met name wat de stappen voor toevoeging aan de analyt en het gebruik van de juiste termen voor aliquots en porties betreft.

(15) Momenteel omvat de berekening van het detectievermogen voor screening (CCβ) voor methode 2 op niet-toegelaten of verboden farmacologisch werkzame stoffen alleen de gevallen waarin de gekozen doelconcentratie maximaal 5 % fout-conforme uitslagen oplevert. Daarom moet een bepaling worden toegevoegd voor gevallen waarin het percentage fout-conforme uitslagen hoger is dan 5.

(16) Voor de screeningsmethoden wordt alleen het CCβ voor de afzonderlijke stof gerapporteerd. Daarom is de aanvullende bepaling voor de som van CCβ, die is opgenomen in de bepalingen voor de berekening van CCβ, overbodig en moet deze worden geschrapt.

(17) De noodzaak om de absolute terugvinding van de methode te bepalen is afhankelijk van de onbeschikbaarheid van de interne standaard of van de vraag of al dan niet gebruik wordt gemaakt van een matrixverrijkte ijking. De huidige formulering dat de absolute terugvinding van de methode moet worden bepaald als er geen interne standaard of geen matrixverrijkte ijking wordt gebruikt, kan verwarrend zijn, aangezien kan worden begrepen dat beide gevallen zich samen moeten voordoen, terwijl slechts één van de twee voorwaarden volstaat om de absolute terugvinding te bepalen.

(18) Wat de relatieve matrixeffecten betreft, heeft de waarde van de variatiecoëfficiënt momenteel betrekking op een maximaal numeriek percentage zonder dat onderscheid wordt gemaakt tussen massafracties. Aangezien in tabel 2 van bijlage I bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 afhankelijk van de massafractie verschillende aanvaardbare variatiecoëfficiënten worden genoemd, moet de aanvaardbare variatiecoëfficiënt verwijzen naar de in die tabel vermelde waarden.

(19) Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd.

(20) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor planten, dieren, levensmiddelen en diervoeders,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 wordt als volgt gewijzigd:

1) Artikel 1 wordt vervangen door:

"*Artikel 1*

Onderwerp en toepassingsgebied

In deze verordening worden regels vastgesteld betreffende de analysemethoden die worden gebruikt voor bemonstering en voor laboratoriumanalyses in verband met residuen van farmacologisch werkzame stoffen in het kader van de nationale plannen als gedefinieerd in artikel 3 van Uitvoeringsverordening (EU) 2022/1646 van de Commissie (*). Ook bevat zij regels voor de interpretatie van de analyseresultaten van deze laboratoriumanalyses.

Deze verordening is van toepassing op officiële controles die tot doel hebben na te gaan of de voorschriften inzake de aanwezigheid van residuen van farmacologisch werkzame stoffen worden nageleefd.

(*) Uitvoeringsverordening (EU) 2022/1646 van de Commissie van 23 september 2022 betreffende eenvormige praktische regelingen voor de uitvoering van officiële controles met betrekking tot het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan, betreffende de specifieke inhoud van meerjarige nationale controleplannen en specifieke regelingen voor de opstelling daarvan (PB L 248 van 26.9.2022, blz. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).".

2) In artikel 2 wordt de tweede alinea als volgt gewijzigd:

a) punt 36) wordt vervangen door:

"36) "reproduceerbaarheid": precisie onder omstandigheden waarbij testresultaten worden verkregen met behulp van dezelfde methode bij identiek analysemateriaal in verschillende laboratoria door verschillende personen met verschillende apparatuurt (*);

(*) ISO 5725-1:2023 — Nauwkeurigheid (juistheid en precisie) van meetmethoden en resultaten — Deel 1: Algemene principes en definities (hoofdstuk 3).";

b) punt 47) wordt vervangen door:

"47) "eenheden": de eenheden zoals beschreven in de ISO-norm 80000-1:2022 (*) en Richtlijn 80/181/EEG van de Raad (**);

_____

(*) ISO 80000-1:2022 — Grootheden en eenheden — Deel 1: Algemeen (inleiding).

(**) Richtlijn 80/181/EEG van de Raad van 20 december 1979 inzake de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten op het gebied van de meeteenheden, en tot intrekking van Richtlijn 71/354/EEG (PB L 39 van 15.2.1980, blz. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).".

3) In artikel 3, punt 4, wordt na de eerste alinea de volgende tweede alinea toegevoegd:

"Wanneer tijdens de validatie afwijkingen van de in de tabellen 1 en 2 van bijlage I vastgestelde criteria zijn waargenomen, wordt het effect van die afwijkingen op het resultaat van de validatie op een gedocumenteerde en traceerbare wijze geanalyseerd.".

4) In artikel 7 wordt de derde alinea geschrapt.

5) Bijlage I bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 wordt gewijzigd overeenkomstig de bijlage bij deze verordening.

Artikel 2

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 30 juli 2024.

Voor de Commissie
De voorzitter
Ursula VON DER LEYEN

BIJLAGE

Bijlage I bij Uitvoeringsverordening (EU) 2021/808 wordt als volgt gewijzigd:

1) Punt 1.2.1 wordt vervangen door:

"1.2.1. *Algemene voorschriften voor bevestigingsmethoden*

Voor verboden of niet-toegelaten stoffen moet de CCα zo laag zijn als redelijkerwijs haalbaar. Voor verboden of niet-toelaten stoffen waarvoor krachtens Verordening (EU) 2019/1871 een actiedrempel is vastgesteld, moet de CCα ten hoogste gelijk zijn aan de actiedrempel.

Voor toegelaten stoffen moet de CCα boven de MRL of het maximumgehalte liggen, maar zo dicht mogelijk in de buurt daarvan liggen.

Voor bevestigingsdoeleinden worden alleen analysemethoden gebruikt waarvan op gedocumenteerde en traceerbare wijze kan worden aangetoond dat zij gevalideerd zijn en een fout-niet-conformcijfer (α-fout) hebben van ten hoogste 1 % voor verboden of niet-toegelaten stoffen of van ten hoogste 5 % voor toegelaten stoffen.

Bevestigingsmethoden moeten informatie verschaffen over de structurele chemische samenstelling van de analyt. Bevestingsmethoden die alleen gebaseerd zijn op chromatografische analyse, zonder gebruikmaking van massaspectrometrische detectie, zijn daarom op zichzelf niet geschikt als bevestigingsmethode voor verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen. Indien massaspectrometrie niet geschikt is voor toegelaten stoffen, kunnen andere methoden, zoals HPLC-DAD en HPLC-FLD, of een combinatie daarvan, worden gebruikt.

Indien volgens de bevestigingsmethode vereist, wordt een geschikte interne standaard aan het begin van het extractieprocedé aan de analyseportie toegevoegd. Al naargelang van de beschikbaarheid worden hiervoor met een stabiele isotoop gemerkte vormen van de analyt gebruikt, die bijzonder geschikt zijn voor massaspectrometrische detectie, dan wel analoge verbindingen die structureel nauw met de analyt verwant zijn.".

2) Tussen de punten 1.2.1 en 1.2.2 wordt het volgende punt 1.2.1 bis ingevoegd:

"**1.2.1 bis.** *Specifiek gebruik van co-chromatografie wanneer er geen internationale standaard beschikbaar is*

Indien geen geschikte interne standaard kan worden gebruikt, wordt de identificatie van de analyt bij voorkeur bevestigd met behulp van co-chromatografie (*) . In dat geval mag slechts één piek worden verkregen, waarvan de hoogte (of het oppervlak) evenredig aan de hoeveelheid toegevoegde analyt is toegenomen. Indien dit niet haalbaar is, moeten matrixgematchte of matrixverrijkte standaarden worden gebruikt.

_____

(*) Co-chromatografie is een procedure waarbij het monsterextract vóór de chromatografiestap(pen) in tweeën gedeeld wordt: een deel wordt als zodanig chromatografisch gescheiden; het andere deel wordt gemengd met de standaardanalyt die moet worden gemeten. Vervolgens wordt dit mengsel ook chromatografisch gescheiden. De hoeveelheid toegevoegde standaardanalyt moet ongeveer gelijk zijn aan de geschatte hoeveelheid analyt in het extract. Co-chromatografie wordt gebruikt om de identificatie van een analyt te verbeteren wanneer chromatografische methoden worden gebruikt, vooral wanneer er geen geschikte interne standaard gebruikt kan worden.".

3) In punt 1.2.2.2 wordt de zin na tabel 2 vervangen door:

"Voor analyses die onder herhaalbaarheidsomstandigheden worden uitgevoerd, is de variatiecoëfficiënt onder herhaalbaarheidsomstandigheden doorgaans lager dan twee derde van de in tabel 2 vermelde waarden; deze moet lager zijn dan of gelijk zijn aan de variatiecoëfficiënt onder reproduceerbaarheidsomstandigheden.".

4) Punt 1.2.3 wordt vervangen door:

"1.2.3. *Voorschriften voor chromatografische scheiding*

1.2.3.1. Minimaal aanvaardbare retentietijd

Bij vloeistofchromatografie (LC) of gaschromatografie (GC) bedraagt de minimaal aanvaardbare retentietijd voor de te bepalen analyt(en) tweemaal de retentietijd die overeenkomt met het dode volume van de kolom.

1.2.3.2. Retentietijd van de analyt in het extract

De retentietijd van de analyt in het extract moet overeenkomen met die van de ijkstandaard, een matrixgematchte standaard of een matrixverrijkte standaard met een tolerantie van ± 0,1 minuut. Voor snelle chromatografie, waarbij de retentietijd minder dan 2 minuten bedraagt, is een afwijking van minder dan 5 % van de retentietijd aanvaardbaar.

1.2.3.3. Retentietijd bij gebruik van een interne standaard

Indien een interne standaard wordt gebruikt, moet de verhouding tussen de chromatografische retentietijd van de analyt en die van de interne standaard, dat wil zeggen de relatieve retentietijd van de analyt, overeenkomen met die van de ijkstandaard, de matrixgematchte standaard of de matrixverrijkte standaard met een maximale afwijking van 0,5 % voor gaschromatografie en 1 % voor vloeistofchromatografie voor methoden die zijn gevalideerd vanaf de datum van inwerkingtreding van deze verordening.".

5) In punt 2.1 wordt tabel 5 vervangen door:

"Tabel 5

Indeling van analysemethoden naar de te bepalen prestatiekenmerken

Methode	Bevestiging		Screening		
	Kwalitatief	Kwantitatief	Kwalitatief	Semikwantitatief (*)	Kwantitatief
Stoffen	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identificatie overeenkomstig punt 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	—		x	x	x
Juistheid		x			x
Precisie		x		(x)	x
Relatief matrixeffect/absolute terugvinding (*)		x			x
Selectiviteit/specificiteit		x	x	x	x
Stabiliteit (#)		x	x	x	x
Robuustheid		x	x	x	x

x: Door middel van de validatie moet worden aangetoond dat aan de voorschriften voor het prestatiekenmerk is voldaan.
(x): Voor semikwantitatieve screeningsmethoden hoeft niet te worden voldaan aan de precisievoorschriften van punt 1.2.2.2. De precisie moet echter worden bepaald om aan te tonen dat de methode geschikt is om fout-conforme analyseresultaten te vermijden.
A: Verboden of niet-toegelaten stoffen.
B: Toegelaten stoffen.
(+) Een semikwantitatieve screeningsmethode is een screeningsmethode die kwantitatieve resultaten oplevert, maar niet aan de in tabel 2 van bijlage I bij deze verordening vermelde precisievereisten voldoet.
(*) Relevant voor MS-methoden om door middel van de validatie aan te tonen dat aan de voorschriften voor de prestatiekenmerken is voldaan. Het relatieve matrixeffect van de methode moet worden bepaald wanneer dit effect niet tijdens de validatieprocedure is beoordeeld. De absolute terugvinding van de methode moet worden bepaald als er geen interne standaard of geen matrixverrijkte ijking wordt gebruikt.
(#) Indien stabiliteitsgegevens voor analyten in een matrix beschikbaar zijn uit wetenschappelijke literatuur of uit een ander laboratorium, hoeven deze gegevens niet opnieuw door het betrokken laboratorium te worden bepaald. Een verwijzing naar beschikbare stabiliteitsgegevens van analyten in oplossing kan echter alleen worden aanvaard als voor identieke omstandigheden wordt gezorgd.".

6) Punt 2.2.1 wordt vervangen door:

"2.2.1. *Conventionele validatie*

Om de parameters volgens conventionele methoden te berekenen, moeten verscheidene afzonderlijke proeven gedaan worden (zie tabel 5 in deze bijlage). Voor grotere veranderingen moet de blijvende geldigheid van de prestatiekenmerken worden geverifieerd. Bij multianalytmethoden kunnen verschillende analyten tegelijkertijd geanalyseerd worden, mits eventueel relevante storingen zijn uitgesloten. Verscheidene prestatiekenmerken kunnen op een soortgelijke wijze bepaald worden. Om werk te besparen wordt het daarom aangeraden om proeven zo veel mogelijk te combineren (bijvoorbeeld herhaalbaarheid en intralaboratoriumreproduceerbaarheid met specificiteit, analyse van blancomonsters ter bepaling van de beslissingsgrens voor bevestiging en testen op specificiteit).".

7) In punt 2.2.1.2 wordt punt 1, a), vervangen door:

"a) 0,5 (**), 1,0 en 1,5 maal de actiedrempel, of

_____
(**) Wanneer voor een niet-toegelaten farmacologisch werkzame stof validatie van een concentratie van 0,5 maal de actiedrempel redelijkerwijs niet haalbaar is, kan de concentratie van 0,5 maal de actiedrempel worden vervangen door de laagste concentratie tussen 0,5 en 1,0 maal de actiedrempel die redelijkerwijs haalbaar is, of door het LGG indien dit lager is dan 0,5 maal de actiedrempel.".

8) Punt 2.2.1.3 wordt als volgt gewijzigd:

a) punt 1, a), wordt vervangen door:

"a) 0,5 (***) , 1,0 en 1,5 maal de actiedrempel, of

_____
(***) Wanneer voor een niet-toegelaten farmacologisch werkzame stof validatie van een concentratie van 0,5 maal de actiedrempel redelijkerwijs niet haalbaar is, kan de concentratie van 0,5 maal de actiedrempel worden vervangen door de laagste concentratie tussen 0,5 en 1,0 maal de actiedrempel die redelijkerwijs haalbaar is, of door het LGG indien dit lager is dan 0,5 maal de actiedrempel.";

b) punt 6 wordt vervangen door:

"6. Herhaal deze stappen op ten minste twee andere tijdstippen, voor een totaal van ten minste 18 identieke monsters per niveau.".

9) Punt 2.2.1.4 wordt als volgt gewijzigd:

a) punt 1, a), wordt vervangen door:

"a) 0,5 (****) , 1,0 en 1,5 maal de actiedrempel, of

_____

(****) Wanneer voor een niet-toegelaten farmacologisch werkzame stof validatie van een concentratie van 0,5 maal de actiedrempel redelijkerwijs niet haalbaar is, kan de concentratie van 0,5 maal de actiedrempel worden vervangen door de laagste concentratie tussen 0,5 en 1,0 maal de actiedrempel die redelijkerwijs haalbaar is, of door het LGG indien dit lager is dan 0,5 maal de actiedrempel.";

b) punt 5 wordt vervangen door:

"5. Herhaal deze stappen op ten minste twee andere tijdstippen (voor een totaal van ten minste 18 identieke monsters per niveau) met andere partijen blancomateriaal, andere analisten en onder zo veel mogelijk andere omgevingsomstandigheden, bv. andere partijen reagentia, oplosmiddelen, andere omgevingstemperaturen, andere apparatuur, of een variatie van andere parameters.".

10) In punt 2.2.2 wordt de zin na tabel 6 vervangen door:

"De kenmerken van de methode worden berekend zoals beschreven door Jülicher et al. (*****) of in ISO/TS 23471:2022 (******) .

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P., en 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 — Experimentele ontwerpen voor evaluatie van onzekerheid — Gebruik van factorontwerpen voor het bepalen van onzekerheidsfuncties.".

11) In punt 2.5 wordt de derde alinea vervangen door:

"Indien de vereiste stabiliteitsgegevens niet beschikbaar zijn, moeten de volgende benaderingen worden gevolgd. Daarnaast zijn een bepaling van de potentiële onstabiliteit van de analyt en een raming van passende opslagperioden ook mogelijk door een isochrone benadering (*******) toe te passen met een opslagtemperatuurschema dat vergelijkbaar is met dat in tabel 7 van deze bijlage; deze benadering mag ook worden gebruikt.

_____

(*******) Lamberty, A., Schimmel, H., and Pauwels, J. (1998), "The study of the stability of reference materials by isochronous measurements", *Fresenius" Journal of Analytical Chemistry*, 360, 359.".

12) Punt 2.5.2 wordt vervangen door:

"2.5.2. *Bepaling van de stabiliteit van de analyt(en) in de matrix*

1. Gebruik waar mogelijk praktijkmonsters. Is er geen praktijkmatrix beschikbaar, dan moet een blancomatrix worden gebruikt waaraan analyt is toegevoegd.

2. Is er een praktijkmatrix beschikbaar die van belang is, dan moet deze worden gehomogeniseerd, bij voorkeur terwijl de matrix nog vers is. Verdeel de matrix in vijf porties en analyseer één aliquot van elke portie.

3. Indien er geen praktijkmatrix voorhanden is, neem dan wat blancomatrix en homogeniseer deze. Verdeel de matrix in vijf porties. Voeg aan elke portie de analyt toe rond het betrokken concentratieniveau, die bij voorkeur in een kleine hoeveelheid waterige oplossing is bereid. Analyseer onmiddellijk één aliquot van elke portie.

4. Bewaar de porties (submonsters) van de gehomogeniseerde praktijkmatrix of de blancomatrix waaraan analyt is toegevoegd bij een temperatuur die de in het laboratorium voor een bepaalde analyt/matrix-combinatie gehanteerde opslagomstandigheden weerspiegelt en bepaal de concentraties van de analyt na kortetermijn-, middellangetermijn- en langetermijnopslag (ten minste zo lang als het monster gewoonlijk in het laboratorium wordt bewaard).

5. De gemiddelde waarde van vijf aliquots van één portie die is opgeslagen, mag niet meer dan de intralaboratoriumreproduceerbaarheid afwijken van de gemiddelde waarde van de vijf verse aliquots. De gemiddelde waarde van de vijf verse aliquots wordt gebruikt als basis voor de berekening van het procentuele verschil.

6. Registreer de maximaal aanvaardbare opslagtijd en de optimale opslagcondities.”.

13) Punt 2.7 wordt als volgt gewijzigd:

a) punt 1, b), wordt vervangen door:

“b) methode 2: onderzoek aan blancomateriaal waaraan analyt is toegevoegd op het concentratieniveau van de oorspronkelijk gekozen STC. Op dit concentratieniveau worden 20 blanco’s met toegevoegde analyt geanalyseerd om een betrouwbare basis voor deze bepaling te waarborgen. Indien op dit concentratieniveau ≤ 5 % fout-conforme uitslagen overblijven, is het niveau gelijk aan het detectievermogen van de methode. Indien > 5 % fout-conforme uitslagen worden verkregen, wordt de gekozen STC verhoogd en wordt het onderzoek herhaald om na te gaan of aan de eis van ≤ 5 % fout-conforme uitslagen is voldaan.”;

b) in punt 2 wordt de tweede alinea geschrapt.

14) In punt 2.9 wordt de eerste alinea vervangen door:

“De absolute terugvinding van de methode hoeft niet te worden bepaald als er een interne standaard en/of een matrixverrijkte ijking beschikbaar is. In alle andere gevallen wordt de absolute terugvinding van de methode bepaald.”.

15) In punt 2.10 wordt de laatste alinea vervangen door:

“De variatiecoëfficiënt mag niet groter zijn dan de waarden in tabel 2 van deze bijlage voor de MF (standaard genormaliseerd voor IS).”.

16) In hoofdstuk 3 wordt de derde alinea vervangen door:

“Bij routineanalyse wordt bij voorkeur gebruikgemaakt van de analyse van gecertificeerde referentiematerialen (CRM’s) om het bewijs te leveren van de prestaties van de methode. Aangezien er zelden CRM’s beschikbaar zijn die de relevante analyten bevatten bij de vereiste concentratieniveaus, mogen als alternatief ook referentiematerialen worden gebruikt die worden verstrekt en gekenmerkt door de EURL’s of door laboratoria met een accreditatie volgens de ISO/IEC-norm 17043:2023 (********) . Een ander toegestaan alternatief is gebruik te maken van intern referentiemateriaal dat regelmatig wordt gecontroleerd.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023 — Conformiteitsbeoordeling — Algemene eisen voor de bekwaamheid van aanbieders van ringonderzoeken.”.