Úradný vestník
Európskej únie

SK
Séria L

2024/2052

31.7.2024

VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2024/2052

z 30. júla 2024,

ktorým sa mení vykonávacie nariadenie (EÚ) 2021/808, pokiaľ ide o jeho rozsah pôsobnosti a určité pracovné kritériá analytických metód v súvislosti s rezíduami farmakologicky účinných látok používaných u zvierat určených na výrobu potravín

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2017/625 z 15. marca 2017 o úradných kontrolách a iných úradných činnostiach vykonávaných na zabezpečenie uplatňovania potravinového a krmivového práva a pravidiel pre zdravie zvierat a dobré životné podmienky zvierat, pre zdravie rastlín a pre prípravky na ochranu rastlín, o zmene nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 999/2001, (ES) č. 396/2005, (ES) č. 1069/2009, (ES) č. 1107/2009, (EÚ) č. 1151/2012, (EÚ) č. 652/2014, (EÚ) 2016/429 a (EÚ) 2016/2031, nariadení Rady (ES) č. 1/2005 a (ES) č. 1099/2009 a smerníc Rady 98/58/ES, 1999/74/ES, 2007/43/ES, 2008/119/ES a 2008/120/ES a o zrušení nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 854/2004 a (ES) č. 882/2004, smerníc Rady 89/608/EHS, 89/662/EHS, 90/425/EHS, 91/496/EHS, 96/23/ES, 96/93/ES a 97/78/ES a rozhodnutia Rady 92/438/EHS (nariadenie o úradných kontrolách) ([1]), a najmä na jeho článok 34 ods. 6,

keďže:

(1) Vykonávacím nariadením Komisie (EÚ) 2021/808 ([2]) sa stanovujú pravidlá týkajúce sa vykonávania analytických metód pre rezíduá farmakologicky účinných látok používaných u zvierat určených na výrobu potravín, interpretácie výsledkov, ako aj metód, ktoré sa majú používať na odber vzoriek.

(2) Vykonávacie nariadenie (EÚ) 2021/808 sa okrem iného týka pracovných kritérií analytických metód v súvislosti s rezíduami farmakologicky účinných látok v krmivách. Malo by sa však objasniť, že vykonávacie nariadenie sa týka len metód používaných na overenie dodržiavania určitých pravidiel, ktorými sa stanovujú regulačné úrovne v krmivách, na ktoré sa vzťahujú viacročné národné plány kontroly v oblasti rezíduí farmakologicky účinných látok uvedené vo vykonávacom nariadení Komisie (EÚ) 2022/1646 ([3]), a netýka sa metód používaných na overenie dodržiavania pravidiel krížovej kontaminácie antimikrobiálnych účinných látok v necieľovom krmive uvedených v delegovanom nariadení Komisie (EÚ) 2024/1229 ([4]). Rozsah pôsobnosti vykonávacieho nariadenia (EÚ) 2021/808 by sa mal zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

(3) Od prijatia vykonávacieho nariadenia (EÚ) 2021/808 prebehla aktualizácia niekoľkých medzinárodných noriem. Aby sa zabezpečila presnosť príslušných odkazov, mali by sa tieto odkazy zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať.

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

([2]) Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2021/808 z 22. marca 2021 o vykonávaní analytických metód pre rezíduá farmakologicky účinných látok používaných u zvierat určených na výrobu potravín a o interpretácii výsledkov, ako aj o metódach, ktoré sa majú používať na odber vzoriek, a ktorým sa zrušujú rozhodnutia 2002/657/ES a 98/179/ES (Ú. v. EÚ L 180, 21.5.2021, s. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2022/1646 z 23. septembra 2022 o jednotných praktických opatreniach na vykonávanie úradných kontrol, pokiaľ ide o používanie farmakologicky účinných látok povolených ako veterinárne lieky alebo ako kŕmne doplnkové látky a zakázaných alebo nepovolených farmakologicky účinných látok a o ich rezíduá, o špecifickom obsahu viacročných národných plánov kontroly a špecifických opatreniach na ich prípravu (Ú. v. EÚ L 248, 26.9.2022, s. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Delegované nariadenie Komisie (EÚ) 2024/1229 z 20. februára 2024, ktorým sa dopĺňa nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/4 stanovením osobitných maximálnych hladín krížovej kontaminácie antimikrobiálnych účinných látok v necieľovom krmive a metód analýzy pre tieto látky v krmive (Ú. v. EÚ L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Aby sa zabezpečila primeraná kontrola pracovných kritérií, vo vykonávacom nariadení (EÚ) 2021/808 by sa malo výslovne uviesť, že všetky odchýlky od stanovených technických kritérií by sa mali dokumentovať a analyzovať pomocou vysledovateľných dôkazov. Táto požiadavka by sa preto mala doplniť k všeobecným požiadavkám na analytické metódy.

(5) Prechodné obdobie stanovené pre určité ustanovenia a uvedené v článku 7 vykonávacieho nariadenia (EÚ) 2021/808 sa skončilo. Je preto vhodné uvedený článok zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

(6) S cieľom zlepšiť čitateľnosť všeobecných požiadaviek na konfirmačné metódy by sa určité časti príslušných ustanovení mali zahrnúť do osobitnej podkapitoly týkajúcej sa špecifického používania kochromatografie.

(7) Na základe skúseností získaných počas vykonávania vykonávacieho nariadenia (EÚ) 2021/808 nemôže variačný koeficient v podmienkach opakovateľnosti v určitých prípadoch spĺňať požiadavky stanovené v súvislosti s ich presnosťou, a preto by sa táto požiadavka mala zmeniť tak, aby zohľadňovala podmienky reprodukovateľnosti.

(8) V závislosti od pracovných charakteristík existujú tri druhy skríningových metód. Hoci kvalitatívne a kvantitatívne metódy sú vo vykonávacom nariadení (EÚ) 2021/808 vymedzené, chýba vysvetlenie semikvantitatívnej skríningovej metódy. Vysvetlenie tohto druhu metódy by sa preto malo doplniť do klasifikácie analytických metód.

(9) Požiadavky na vykonávanie niekoľkých jednotlivých experimentov v prípade každej veľkej zmeny sa v súčasnosti týkajú robustnosti. Keďže sa v prípade každej veľkej zmeny majú kontrolovať aj ostatné pracovné charakteristiky, mal by sa uviesť odkaz na všetky potrebné pracovné charakteristiky, a preto by sa príslušné ustanovenia mali zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

(10) V prípade nepovolenej farmakologicky účinnej látky sa vyžaduje validácia koncentrácie 0,5-násobku referenčných hodnôt na prijatie opatrení (RPA). Niekedy však nie je validácia rozumne dosiahnuteľná, keďže koncentrácia je z analytického hľadiska príliš nízka, a preto sa môže koncentrácia 0,5-násobku RPA nahradiť najnižšou koncentráciou medzi 0,5-násobkom a 1,0-násobkom RPA, ktorá je rozumne dosiahnuteľná. V niektorých prípadoch môže byť najnižšia kalibrovaná hladina nižšia ako 0,5-násobok RPA, a preto by sa do príslušných poznámok pod čiarou mala doplniť možnosť validácie na tejto úrovni koncentrácie.

(11) S cieľom objasniť celkový počet replikátov potrebných na stanovenie opakovateľnosti a vnútrolaboratórnej reprodukovateľnosti by sa tento počet mal výslovne uviesť v príslušných podkategóriách.

(12) Validácia analytických metód sa môže vykonávať podľa alternatívnych modelov s použitím experimentálneho plánu. V súčasnosti je k dispozícii medzinárodná norma ISO/TS 23471: 2022, a preto by sa odkaz na ňu mal doplniť ako ďalšia možnosť výpočtu charakteristík metódy.

(13) Pri určovaní stability analytu umožňuje izochrónny prístup lepšie určovanie potenciálnej nestability analytu, ako aj odhad vhodných období uchovávania. Tento prístup by sa preto mal pridať k možnostiam určovania stability analytu.

(14) Počas vykonávania vykonávacieho nariadenia (EÚ) 2021/808 viedol postup opisujúci určovanie stability analytu v matrici k rôznym výkladom. Je preto vhodné lepšie objasniť tento postup, najmä v prípade krokov fortifikácie analytu a používania vhodných výrazov alikvotná časť a dávka.

(15) Výpočet detekčnej schopnosti pre skríning (CCβ) pre metódu 2 v prípade nepovolených alebo zakázaných farmakologicky účinných látok v súčasnosti zahŕňa len prípady, keď zvolená cieľová koncentrácia skríningu vedie najviac k 5 % falošne negatívnych výsledkov. Preto by sa malo doplniť ustanovenie pre tie prípady, keď je percentuálny podiel falošne negatívnych výsledkov vyšší ako 5.

(16) V prípade skríningových metód sa CCβ stanovuje len pre jednotlivé látky. Preto je dodatočné ustanovenie týkajúce sa sumy CCβ zahrnuté do ustanovení o výpočte CCβ nadbytočné a malo by sa vypustiť.

(17) Potreba určiť absolútnu výťažnosť metódy závisí od nedostupnosti vnútorného štandardu alebo od toho, či sa použije kalibrácia s fortifikovanou matricou. Súčasné znenie, podľa ktorého sa absolútna výťažnosť metódy stanoví vtedy, keď sa nepoužije žiadny vnútorný štandard alebo kalibrácia s fortifikovanou matricou, môže byť mätúce, keďže by sa dalo chápať tak, že k obom prípadom dochádza spoločne, hoci na určenie absolútnej výťažnosti postačuje len jedna z týchto dvoch podmienok.

(18) Pokiaľ ide o relatívne matricové efekty, v súčasnosti odkazuje hodnota variačného koeficientu na maximálne numerické percento bez rozlíšenia hmotnostných podielov. Keďže v tabuľke 2 prílohy I k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2021/808 sa uvádzajú rôzne prijateľné variačné koeficienty v závislosti od jednotlivých hmotnostných podielov, prijateľný variačný koeficient by mal odkazovať na hodnoty uvedené v danej tabuľke.

(19) Vykonávacie nariadenie (EÚ) 2021/808 by sa preto malo zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

(20) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre rastliny, zvieratá, potraviny a krmivá,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

Vykonávacie nariadenie (EÚ) 2021/808 sa mení takto:

1. Článok 1 sa nahrádza takto:

„*Článok 1*

Predmet úpravy a rozsah pôsobnosti

Týmto nariadením sa stanovujú pravidlá týkajúce sa metód analýz používaných na odber vzoriek a na laboratórne analýzy, pokiaľ ide o rezíduá farmakologicky účinných látok, v rámci národných plánov vymedzených v článku 3 vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2022/1646 (*). Stanovujú sa v ňom aj pravidlá interpretácie analytických výsledkov týchto laboratórnych analýz.

Toto nariadenie sa vzťahuje na úradné kontroly zamerané na overenie súladu s požiadavkami na prítomnosť rezíduí farmakologicky účinných látok.

(*) Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2022/1646 z 23. septembra 2022 o jednotných praktických opatreniach na vykonávanie úradných kontrol, pokiaľ ide o používanie farmakologicky účinných látok povolených ako veterinárne lieky alebo ako kŕmne doplnkové látky a zakázaných alebo nepovolených farmakologicky účinných látok a o ich rezíduá, o špecifickom obsahu viacročných národných plánov kontroly a špecifických opatreniach na ich prípravu (Ú. v. EÚ L 248, 26.9.2022, s. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).“

2. V článku 2 sa druhý pododsek mení takto:

a) Bod 36 sa nahrádza takto:

„36. ‚reprodukovateľnosť‘ je presnosť za podmienok, za ktorých sa výsledky skúšok získajú tou istou metódou na identických skúšaných položkách v rôznych laboratóriách rôznymi pracovníkmi s použitím rôznych zariadení (*);

(*) ISO 5725-1: 2023 Presnosť (správnosť a zhodnosť) metód a výsledkov merania – Časť 1: Všeobecné zásady a definície (kapitola 3).“;

b) Bod 47 sa nahrádza takto:

„47. ‚jednotky' sú jednotky opísané v norme ISO 80000-1: 2022 (*) a v smernici Rady 80/181/EHS (**);

_____

(*) ISO 80000-1: 2022 Veličiny a jednotky – Časť 1: Všeobecne.

(**) Smernica Rady 80/181/EHS z 20. decembra 1979 o aproximácii právnych predpisov členských štátov, týkajúcich sa meracích jednotiek a rušiaca smernicu 71/354/EHS (Ú. v. ES L 39, 15.2.1980, s. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).“

3. V článku 3 bode 4 sa za prvý pododsek dopĺňa tento druhý pododsek:

„Ak sa počas validácie zistili odchýlky od kritérií stanovených v tabuľkách 1 a 2 prílohy I, vplyv týchto odchýlok na výsledok validácie sa analyzuje dokumentovaným vysledovateľným spôsobom.“

4. V článku 7 sa vypúšťa tretí odsek.

5. Príloha I k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2021/808 sa mení v súlade s prílohou k tomuto nariadeniu.

Článok 2

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom nasledujúcim po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 30. júla 2024

Za Komisiu
predsedníčka
Ursula VON DER LEYEN

PRÍLOHA

Príloha I k vykonávaciemu nariadeniu (EÚ) 2021/808 sa mení takto:

1. Bod 1.2.1 sa nahrádza takto:

„1.2.1. *Všeobecné požiadavky na konfirmačné metódy*

V prípade zakázaných alebo nepovolených látok musí byť hodnota CCα na čo najnižšej rozumne dosiahnuteľnej úrovni. V prípade zakázaných alebo nepovolených látok, pre ktoré je stanovená RPA podľa nariadenia (EÚ) 2019/1871, musí byť CCα rovný referenčnej hodnote na prijatie opatrení alebo nižší.

V prípade povolených látok musí byť hodnota CCα vyššia ako MRL alebo ML, ale musí byť čo najbližšie k hladine MRL alebo ML.

Na účely konfirmácie sa používajú len analytické metódy, pri ktorých možno dokumentovaným vysledovateľným spôsobom preukázať, že sú validované a majú podiel falošne pozitívnych výsledkov (chyba α) nižší alebo rovný 1 % v prípade zakázaných alebo nepovolených látok, alebo nižší alebo rovný 5 % v prípade povolených látok.

Konfirmačné metódy poskytujú informácie o štrukturálnom chemickom zložení analytu. Z toho vyplýva, že konfirmačné metódy založené len na chromatografickej analýze bez použitia hmotnostnej spektrometrickej detekcie nie sú vhodné na používanie ako konfirmačné metódy pre zakázané alebo nepovolené farmakologicky účinné látky. V prípade, že hmotnostná spektrometria nie je v prípade povolených látok vhodná, môžu sa použiť iné metódy, ako sú napr. HPLC-DAD (HPLC s detektorom s diódovým poľom) a HPLC-FLD (HPLC s fluorescenčným detektorom), alebo ich kombinácia.

Ak si to konfirmačná metóda vyžaduje, pridá sa na začiatku extrakčného postupu do skúšobnej dávky vhodný vnútorný štandard. V závislosti od dostupnosti sa použijú buď stabilné, izotopom značené formy analytu, ktoré sú vhodné najmä na hmotnostnú spektrometrickú detekciu, alebo analogické zlúčeniny, ktoré sú štruktúrou veľmi podobné tomuto analytu.“

2. Medzi body 1.2.1 a 1.2.2 sa vkladá bod 1.2.1a:

„1.2.1a. *Špecifické používanie kochromatografie, ak nie je k dispozícii vnútorný štandard*

Ak nie je možné použiť žiadny vhodný vnútorný štandard, identifikácia analytu sa potvrdí prednostne kochromatografiou (*). V tomto prípade sa získa len jeden pík, pričom zväčšenie výšky (alebo plochy) píku zodpovedá množstvu pridaného analytu. Ak toto nie je možné urobiť, použijú sa štandardy s odpovedajúcou matricou alebo štandardy s fortifikovanou matricou.

(*) Kochromatografia je postup, v priebehu ktorého sa extrakt vzorky pred chromatografickým krokom (krokmi) rozdelí na dve časti. Prvá časť je chromatografovaná ako taká. Druhá časť je zmiešaná s analytickým štandardom, ktorý sa má merať. Potom je táto zmes tiež chromatografovaná. Množstvo pridaného analytického štandardu musí byť rovnaké ako odhadované množstvo analytu v extrakte. Kochromatografia sa používa na zlepšenie identifikácie analytu pri používaní chromatografických metód, hlavne ak nemôže byť použitý vhodný vnútorný štandard.“

3. V bode 1.2.2.2 sa veta po tabuľke 2 nahrádza takto:

„V prípade analýz vykonávaných v podmienkach opakovateľnosti zvykne byť variačný koeficient v podmienkach opakovateľnosti nižší ako dve tretiny hodnôt uvedených v tabuľke 2 a musí byť nižší alebo rovný variačnému koeficientu v podmienkach reprodukovateľnosti.“

4. Bod 1.2.3 sa nahrádza takto:

„1.2.3. *Požiadavky na chromatografickú separáciu*

1.2.3.1. Minimálny prijateľný retenčný čas

V prípade kvapalinovej chromatografie (LC) alebo plynovej chromatografie (GC) je minimálny prijateľný retenčný čas pre skúšaný (-é) analyt (-y) dvojnásobkom retenčného času zodpovedajúceho mŕtvemu objemu kolóny.

1.2.3.2. Retenčný čas analytu v extrakte

Retenčný čas analytu v extrakte musí zodpovedať retenčnému času kalibračného štandardu, štandardu s odpovedajúcou matricou alebo s fortifikovanou matricou s toleranciou ± 0,1 minúty. V prípade rýchlej chromatografie, pri ktorej je retenčný čas kratší ako dve minúty, je prípustná odchýlka menej ako 5 % retenčného času.

1.2.3.3. Retenčný čas v prípade použitia vnútorného štandardu

V prípade použitia vnútorného štandardu musí pomer chromatografického retenčného času analytu a vnútorného štandardu, t. j. relatívny retenčný čas analytu, zodpovedať retenčnému času kalibračného štandardu, štandardu s odpovedajúcou matricou alebo štandardu s fortifikovanou matricou s maximálnou odchýlkou 0,5 % pri plynovej chromatografii a 1 % pri kvapalinovej chromatografii pre metódy validované od dátumu nadobudnutia účinnosti tohto nariadenia.“

5. V bode 2.1 sa tabuľka 5 nahrádza takto:

„Tabuľka 5

Klasifikácia analytických metód podľa pracovných charakteristík, ktoré musia byť stanovené

Metóda	Konfirmačná		Skríningová		
	Kvalitatívna	Kvantitatívna	Kvalitatívna	Semikvantitatívna (†)	Kvantitatívna
Látky	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikácia v súlade s bodom 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	–		x	x	x
Pravdivosť		x			x
Presnosť		x		x)	x
Relatívny matricový efekt/absolútna výťažnosť (*)		x			x
Selektivita/špecifickosť		x	x	x	x
Stabilita (#)		x	x	x	x
Robustnosť		x	x	x	x

x: Prostredníctvom validácie je potrebné preukázať, že sú splnené požiadavky na pracovné charakteristiky.
x) Požiadavky na presnosť uvedené v kapitole 1.2.2.2 nemusia byť splnené v prípade semikvantitatívnych skríningových metód. Presnosť by sa však mala stanoviť, aby sa preukázala vhodnosť metódy pre zabránenie výskytu falošne negatívnych analytických výsledkov.
A: zakázané alebo nepovolené látky
B: povolené látky
(+) Semikvantitatívna skríningová metóda je skríningová metóda, ktorá poskytuje kvantitatívne výsledky, ale nespĺňa požiadavky na presnosť uvedené v tabuľke 2 prílohy I k tomuto nariadeniu.
(*) Pre MS metódy je dôležité preukázať prostredníctvom validácie, že sú splnené požiadavky na pracovné charakteristiky. Musí sa stanoviť relatívny matricový efekt metódy, pokiaľ nebol určený v priebehu validačného procesu. Absolútna výťažnosť metódy sa musí stanoviť vtedy, keď sa nepoužije žiadny vnútorný štandard, ani kalibrácia s fortifikovanou matricou.
(#) Ak sú údaje o stabilite analytov v matrici dostupné z vedeckej literatúry alebo z iného laboratória, dotknuté laboratórium nemusí tieto údaje znova stanovovať. Odkaz na dostupné údaje o stabilite analytov v roztoku je však prijateľný len vtedy, ak sa použijú rovnaké podmienky.“

6. Bod 2.2.1 sa nahrádza takto:

„2.2.1. *Konvenčná validácia*

Výpočet parametrov v súlade s konvenčnými metódami si vyžaduje vykonať niekoľko jednotlivých experimentov (pozri tabuľku 5 v tejto prílohe). V prípade veľkých zmien sa musí overiť pretrvávajúca validita pracovných charakteristík. V prípade viacanalytových metód je možné analyzovať súčasne viac analytov, pokiaľ sa predtým vylúčili možné rušivé vplyvy. Podobným spôsobom sa môže stanoviť niekoľko pracovných charakteristík. Preto sa v záujme minimalizácie pracovného zaťaženia odporúča v čo najväčšej miere kombinovať experimenty (napr. opakovateľnosť a vnútrolaboratórnu reprodukovateľnosť so špecifickosťou, analýzy blank vzoriek na stanovenie rozhodovacieho limitu pre konfirmáciu a testovanie špecifickosti).“

7. V bode 2.2.1.2 v bode 1 sa písmeno a) nahrádza takto:

„a) 0,5 (**), 1,0 a 1,5-násobku RPA, alebo

_____

(**) Ak v prípade nepovolenej farmakologicky účinnej látky validácia koncentrácie 0,5-násobku RPA nie je rozumne dosiahnuteľná, môže sa koncentrácia 0,5-násobku RPA nahradiť najnižšou koncentráciou medzi 0,5-násobkom a 1,0-násobkom RPA, ktorá je rozumne dosiahnuteľná, alebo LCL v prípade, že je nižšia než 0,5-násobok RPA.“

8. Bod 2.2.1.3 sa mení takto:

a) V bode 1 sa písmeno a) nahrádza takto:

„a) 0,5 (***), 1,0 a 1,5-násobku RPA, alebo

_____

(***) Ak v prípade nepovolenej farmakologicky účinnej látky validácia koncentrácie 0,5-násobku RPA nie je rozumne dosiahnuteľná, môže sa koncentrácia 0,5-násobku RPA nahradiť najnižšou koncentráciou medzi 0,5-násobkom a 1,0-násobkom RPA, ktorá je rozumne dosiahnuteľná, alebo LCL v prípade, že je nižšia než 0,5-násobok RPA.“;

b) Bod 6 sa nahrádza takto:

„6. Tieto kroky sa zopakujú najmenej pri dvoch ďalších príležitostiach pri celkovom minimálnom počte 18 replikátov na úroveň.“

9. Bod 2.2.1.4 sa mení takto:

a) V bode 1 sa písmeno a) nahrádza takto:

„a) 0,5 (****), 1,0 a 1,5-násobku RPA, alebo

_____

(****) Ak v prípade nepovolenej farmakologicky účinnej látky validácia koncentrácie 0,5-násobku RPA nie je rozumne dosiahnuteľná, môže sa koncentrácia 0,5-násobku RPA nahradiť najnižšou koncentráciou medzi 0,5-násobkom a 1,0-násobkom RPA, ktorá je rozumne dosiahnuteľná, alebo LCL v prípade, že je nižšia než 0,5-násobok RPA.“;

b) Bod 5 sa nahrádza takto:

„5. Tieto kroky sa zopakujú najmenej pri dvoch ďalších príležitostiach (pri celkovom minimálnom počte 18 replikátov na úroveň) s rôznymi šaržami blank materiálu, rôznymi pracovníkmi a s čo najväčším počtom rôznych podmienok prostredia, napr. s rôznymi šaržami reakčných činidiel, rozpúšťadiel, pri rôznych laboratórnych teplotách, s použitím rôznych prístrojov alebo variácií iných parametrov.“

10. V bode 2.2.2 sa veta po tabuľke 6 nahrádza takto:

„Výpočet charakteristík metódy sa vykoná podľa postupu, ktorý navrhol Jülicher a kol. (*****), alebo podľa normy ISO/TS 23471: 2022 (******).

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P. a Uhlig, S. (1998) *Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept* (Posúdenie detekčných metód v stopovej analýze prostredníctvom štatisticky založenej koncepcie vnútrolaboratórnej validácie). Analyst, 123, 173.

(******) ISO/TS 23471: 2022 Navrhovanie experimentov na hodnotenie neistoty – Používanie faktoriálnych návrhov na určenie funkcií neistoty.“

11. V bode 2.5 sa tretí odsek nahrádza takto:

„V prípade, že požadované údaje o stabilite nie sú k dispozícii, mali by sa použiť uvedené prístupy. Okrem toho aj použitie izochrónneho prístupu (*******) so schémou teploty uchovávania, ktorá je podobná schéme v tabuľke 7 tejto prílohy, umožňuje určenie potenciálnej nestability analytu, ako aj odhad vhodných období uchovávania, a môže sa tiež použiť.

_____

(*******) Lamberty, A., Schimmel, H. a Pauwels, J. (1998), *The study of the stability of reference materials by isochronous measurements* (Štúdia stability referenčných materiálov izochrónnymi meraniami). Fres. J. Anal. Chem. 360, 359.“

12. Bod 2.5.2 sa nahrádza takto:

„2.5.2. *Určenie stability analytu (-ov) v matrici*

1. Pokiaľ je to možné, použijú sa prirodzene kontaminované vzorky. Ak nie je prirodzene kontaminovaná matrica k dispozícii, použije sa blank matrica fortifikovaná analytom.

2. Ak je prirodzene kontaminovaná matrica k dispozícii, zhomogenizuje sa, pokiaľ možno, kým je matrica stále čerstvá. Matrica sa rozdelí na päť dávok a analyzuje sa jedna alikvotná časť z každej dávky.

3. Ak prirodzene kontaminovaná matrica nie je k dispozícii, odoberie sa blank matrica a homogenizuje sa. Táto matrica sa rozdelí na päť dávok. Každá dávka sa fortifikuje analytom na úrovni hladiny posúdenia, ktorý by mal byť pripravený pokiaľ možno v malom množstve vodného roztoku. Okamžite sa analyzuje jedna alikvotná časť z každej dávky.

4. Dávky (podvzorky) homogenizovanej prirodzene kontaminovanej matrice alebo fortifikovanej blank matrice sa skladujú pri teplote odrážajúcej podmienky uchovávania použité v laboratóriu pre danú kombináciu analytu/matrice a stanovujú sa koncentrácie analytu po krátkodobom, strednodobom a dlhodobom uchovaní (aspoň pokým sa vzorka zvyčajne uchováva v laboratóriu).

5. Priemerná hodnota uchovávaných piatich alikvotných častí jednej dávky sa nesmie líšiť od priemernej hodnoty piatich čerstvo pripravených alikvotných častí o viac ako hodnotu vnútrolaboratórnej reprodukovateľnosti metódy. Ako základ na výpočet percentuálneho rozdielu sa použije priemerná hodnota piatich čerstvo pripravených alikvotných častí.

6. Zaznamená sa maximálny prijateľný čas uchovávania a optimálne podmienky uchovávania.“

13. Bod 2.7 sa mení takto:

a) V bode 1 sa písmeno b) nahrádza takto:

„b) Metóda 2: Analyzovaním fortifikovaného blank materiálu pri koncentráciách na úrovni pôvodne zvolenej STC. Pri tejto úrovni koncentrácie sa analyzuje 20 fortifikovaných blank vzoriek, aby sa zabezpečil spoľahlivý základ pre toto stanovenie. Ak pri tejto úrovni koncentrácie zostáva najviac 5 % falošne negatívnych výsledkov, úroveň sa rovná detekčnej schopnosti metódy. Ak sa získa viac ako 5 % falošne negatívnych výsledkov, počet vybraných STC sa zvýši a analýza sa zopakuje s cieľom overiť súlad s požiadavkou dosiahnuť najviac 5 % falošne negatívnych výsledkov.“;

b) V bode 2 sa vypúšťa druhý odsek.

14. V bode 2.9 sa prvý odsek nahrádza takto:

„Absolútna výťažnosť metódy sa nemusí stanoviť, ak je k dispozícii vnútorný štandard, kalibrácia s fortifikovanou matricou alebo obe uvedené. Vo všetkých ostatných prípadoch sa absolútna výťažnosť metódy stanovuje.“

15. V bode 2.10 sa posledný odsek nahrádza takto:

„Variačný koeficient nesmie byť vyšší ako hodnoty uvedené v tabuľke 2 tejto prílohy pre MF (štandard vztiahnutý na IS).“

16. V kapitole 3 sa tretí odsek nahrádza takto:

„Uprednostňovanou možnosťou na poskytnutie dôkazov o funkčnej spôsobilosti metódy počas rutinnej analýzy je analýza certifikovaných referenčných materiálov (CRM). Keďže CRM, ktoré obsahujú príslušné analyty na požadovaných úrovniach koncentrácie, sú zriedka dostupné, ako alternatíva sa môžu použiť aj referenčné materiály poskytnuté a charakterizované referenčnými laboratóriami EÚ alebo laboratóriami, ktoré sú držiteľmi akreditácie ISO/IEC 17043: 2023 (********). Ako ďalšia alternatíva sa môžu použiť vnútrolaboratórne referenčné materiály, ktoré sa pravidelne kontrolujú.

_____

(********) ISO/IEC 17043: 2023 Posudzovanie zhody – Všeobecné požiadavky na kompetentnosť poskytovateľov skúšok spôsobilosti.“