



2024/2052

31.7.2024

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2024/2052,

30. juuli 2024,

millega muudetakse rakendusmäärust (EL) 2021/808 selle kohaldamisala osas ja toiduloomadel kasutatavate farmakoloogiliste toimeainete jääkide analüüsimise meetodite teatavate tulemuslikkuse kriteeriumide osas

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 15. märtsi 2017. aasta määrust (EL) 2017/625, mis käsitleb ametlikku kontrolli ja muid ametlikke toiminguid, mida tehakse eesmärgiga tagada toidu- ja söödaalaste õigusnormide ning loomatervise ja loomade heaolu, taimetervise- ja taimekaitsevahendite alaste õigusnormide kohaldamine, millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruseid (EÜ) nr 999/2001, (EÜ) nr 396/2005, (EÜ) nr 1069/2009, (EÜ) nr 1107/2009, (EL) nr 1151/2012, (EL) nr 652/2014, (EL) 2016/429 ja (EL) 2016/2031, nõukogu määruseid (EÜ) nr 1/2005 ja (EÜ) nr 1099/2009 ning nõukogu direktiive 98/58/EÜ, 1999/74/EÜ, 2007/43/EÜ, 2008/119/EÜ ja 2008/120/EÜ ning millega tunnistatakse kehtetuks Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrused (EÜ) nr 854/2004 ja (EÜ) nr 882/2004, nõukogu direktiivid 89/608/EMÜ, 89/662/EMÜ, 90/425/EMÜ, 91/496/EMÜ, 96/23/EÜ, 96/93/EÜ ja 97/78/EÜ ja nõukogu otsus 92/438/EMÜ (ametliku kontrolli määrus), (⁽¹⁾) eriti selle artikli 34 lõiget 6,

ning arvestades järgmist:

- (1) Komisjoni rakendusmäärusega (EL) 2021/808 (⁽²⁾) nähakse ette eeskirjad toiduloomadel kasutatavate farmakoloogiliste toimeainete jääkide analüüsimise meetodite, tulemuste tõlgendamise ning proovivõtumeetodite kohta.
- (2) Rakendusmääruses (EL) 2021/808 käsitletakse muu hulgas analüüsimetodite tulemuslikkuse kriteeriume seoses söödas leiduvate farmakoloogiliste toimeainete jääkidega. Tuleks siiski selgitada, et rakendusmääruses käsitletakse ainult meetodeid, mida kasutatakse selleks, et kontrollida vastavust teatavatele eeskirjadele, millega on kehtestatud piirnormid söödas, mis on hõlmatud komisjoni rakendusmääruses (EL) 2022/1646 (⁽³⁾) nimetatud farmakoloogiliste toimeainete jääkide valdkonna mitmeaastaste riiklike kontrollikavadega, ega käsitleta meetodeid, mida kasutatakse selleks, et kontrollida mikroobivastaste toimeainete ristsaastet mitte-siitsöödas, millele on osutatud komisjoni delegeeritud määruses (EL) 2024/1229 (⁽⁴⁾). Rakendusmääruse (EL) 2021/808 kohaldamisala tuleks vastavalt muuta.
- (3) Pärast rakendusmääruse (EL) 2021/808 vastuvõtmist on ajakohastatud mitut rahvusvahelist standardit. Selleks et tagada asjakohaste viidete täpsus, tuleks neid vastavalt ajakohastada.

(⁽¹⁾) ELT L 95, 7.4.2017, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj>.

(⁽²⁾) Komisjoni 22. märtsi 2021. aasta rakendusmäärus (EL) 2021/808, milles käsitletakse toiduloomadel kasutatavate farmakoloogiliste toimeainete jääkide analüüsimise meetodeid ja tulemuste tõlgendamist ning proovivõtumeetodeid ning millega tunnistatakse kehtetuks otsused 2002/657/EÜ ja 98/179/EÜ (ELT L 180, 21.5.2021, lk 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

(⁽³⁾) Komisjoni 23. septembri 2022. aasta rakendusmäärus (EL) 2022/1646, milles käsitletakse veterinaarravimitena või söödalisanditena lubatud farmakoloogiliste toimeainete ning keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete ja nende jääkide ametliku kontrolli tegemise ühtset praktilist korda, mitmeaastaste riiklike kontrollikavade erisisu ja nende koostamise erikorda (ELT L 248, 26.9.2022, lk 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

(⁽⁴⁾) Komisjoni delegeeritud määrus (EL) 2024/1229, 20. veebruar 2024, millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2019/4, et kehtestada mikroobivastaste toimeainete konkreetset ristsaaste piirnormid mitte-siitsööda puhul ja meetodid nende ainete analüüsimiseks söödas (ELT L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

- (4) Selleks et tagada tulemuslikkuse kriteeriumide piisav kontrollimine, tuleks rakendusmääruses (EL) 2021/808 sõnaselgelt märkida, et kõik kõrvalekalded kehtestatud tehnilistest kriteeriumidest tuleks dokumenteerida ja neid tuleks analüüsida ning säilitada jälgitavad tõendid. Seepärast tuleks see nõue lisada analüüsimeetodite üldnõuetele.
- (5) Rakendusmääruse (EL) 2021/808 artikliga 7 konkreetsete sätete suhtes kehtestatud üleminekuperiood on lõppenud. Sellest tulenevalt on vaja seda artiklit vastavalt muuta.
- (6) Kinnitamismeetodite üldnõuete parema loetavuse huvides tuleks asjaomaste sätete teatavad osad lisada spetsiaalsesse alapeatükki, milles käsitletakse kaaskromatograafia konkreetset kasutamist.
- (7) Rakendusmääruse (EL) 2021/808 rakendamisel saadud kogemuste põhjal ei saa korduvuse tingimustes kasutatav variatsioonikordaja teatavatel juhtudel täita täpsuse suhtes kehtestatud nõudeid, mistõttu tuleks neid nõudeid muuta, et võtta arvesse korduvuse tingimusi.
- (8) Vastavalt tulemuslikkuse näitajatele võib olla kolme liiki sõeluuringumeetodeid. Kuigi kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed meetodid on rakendusmääruses (EL) 2021/808 määratletud, puudub selgitus poolkvantitatiivse sõeluuringumeetodi osas. Seepärast tuleks analüüsimeetodite liigitusse lisada seda liiki meetodi selgitus.
- (9) Nõuded mitme eraldi katse tegemiseks iga olulise muudatuse puhul on praegu seotud töökindlusega. Kuna ka teisi tulemuslikkuse näitajaid tuleb olulise muudatuse puhul kontrollida, tuleks nimetada kõiki vajalikke tulemuslikkuse näitajaid ja seetõttu tuleks asjaomaseid sätteid vastavalt muuta.
- (10) Lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul tuleb teha valideerimine 0,5-kordsele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil. Mõnikord ei ole see analüütilisest seisukohast liiga madala kontsentratsiooni tõttu siiski mõistlikult teostatav, mistõttu võib 0,5-kordsele kontrollväärtusele vastava kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku. Mõnel juhul võib vähim kaliibrimiskontsentratsioon olla väiksem kui 0,5-kordsele kontrollväärtusele vastav kontsentratsioon ja seetõttu tuleks valideerimise võimalus selle kontsentratsiooni juures lisada asjakohastesse joonealustesse märkustesse.
- (11) Korratavuse ja laborisese korratavuse määramiseks vajalike paralleelproovide koguarvu osas selguse loomiseks tuleks see arv selgelt nimetada asjaomastes alamkategoriates.
- (12) Analüüsimeetodite valideerimine võib toimuda alternatiivsete mudelite kohaselt, kasutades katseplaani. Praegu on kättesaadav rahvusvaheline standard ISO/TS 23471:2022 ja seepärast tuleks lisada viide sellele kui täiendavale võimalusele meetodit iseloomustavate näitajate arvutamiseks.
- (13) Analüüdi püsivuse määramisel võimaldab isokroonne lähenemisviis paremini määrata analüüdi võimalikku ebapüsivust ja hinnata asjakohaseid säilitusaegu. Seetõttu tuleks see lähenemisviis lisada analüüdi püsivuse määramise võimaluste hulka.
- (14) Rakendusmääruse (EL) 2021/808 rakendamise ajal tõlgendati maatriksis analüüdi püsivuse määramise toimingut erinevalt. Seepärast on asjakohane seda toimingut täiendavalt selgitada, eelkõige analüüdi rikastamise etappide ning alikvootide ja koguste puhul õigete terminite kasutamise osas.
- (15) Praegu hõlmab meetodi nr 2 puhul loata või keelatud farmakoloogiliste toimeainete sõeluuringumeetodi tuvastamissuutlikkuse (CCβ) arvutamine ainult juhtumeid, kus valitud sõeluuringu sihtkontsentratsiooni puhul on valenegatiivsete tulemuste osakaal 5 % või väiksem. Seepärast tuleks lisada säte juhuks, kui valenegatiivsete tulemuste osakaal on suurem kui 5 %.

- (16) Sõeluuringumeetodite puhul esitatakse andmed ainult üksiku aine CC β kohta. Seetõttu on CC β arvutamise nõuetes sisalduv CC β summat käsitlev täiendav nõue üleliigne ja see tuleks välja jätta.
- (17) Meetodi absoluutse saagise määramise vajadus sõltub sisestandardi puudumisest või sellest, kas kasutatakse rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist või mitte. Praegune sõnastus, mille kohaselt tehakse meetodi absoluutne saagis kindlaks juhul, kui ei kasutata sisestandardit ega rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist, võib olla segadusttekitav, kuna seda võib mõista niimoodi, et mõlemad juhtumid esinevad koos, kuigi absoluutse saagise määramiseks piisab sellest, et ainult üks neist kahest tingimusest on täidetud.
- (18) Suhtelise maatriksiefekti puhul vastab variatsioonikordaja väärtus praegu maksimaalsele protsentuaalsele suurusele ilma massimurdusid eristamata. Kuna rakendusmääruse (EL) 2021/808 I lisa tabelis 2 on esitatud erinevad vastuvõetavad variatsioonikordajad sõltuvalt eri massimurdudest, peaks vastuvõetav variatsioonikordaja vastama selles tabelis esitatud väärtustele.
- (19) Seepärast tuleks rakendusmäärust (EL) 2021/808 vastavalt muuta.
- (20) Käesoleva määrusega ettenähtud meetmed on kooskõlas alalise taime-, looma-, toidu- ja söödakomitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Rakendusmäärust (EL) 2021/808 muudetakse järgmiselt:

- 1) artikkel 1 asendatakse järgmisega:

„Artikkel 1

Reguleerimisese ja kohaldamisala

Käesoleva määrusega nähakse ette eeskirjad analüüsimeetodite kohta, mida kasutatakse proovivõtuks ja laborianalüüside tegemiseks seoses farmakoloogiliste toimeainete jääkide tuvastamisega riiklike kavade raames, nagu need on määratletud komisjoni rakendusmääruse (EL) 2022/1646 (*) artiklis 3. Samuti sätestatakse selles eeskirjad kõnealuste laborianalüüside tulemuste tõlgendamiseks.

Käesolevat määrust kohaldatakse ametlike kontrollide suhtes, mille eesmärk on kontrollida vastavust farmakoloogiliste toimeainete jääkide esinemist käsitlevatele nõuetele.

(*) Komisjoni 23. septembri 2022. aasta rakendusmäärus (EL) 2022/1646, milles käsitletakse veterinaarra-
vimitena või söödalisanditena lubatud farmakoloogiliste toimeainete ning keelatud või loata farmakoloogiliste
toimeainete ja nende jääkide ametliku kontrolli tegemise ühtset praktilist korda, mitmeaastaste riiklike
kontrollikavade erisisu ja nende koostamise erikorda (ELT L 248, 26.9.2022, lk 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).“;

- 2) artikli 2 teist lõiku muudetakse järgmiselt:

- a) punkt 36 asendatakse järgmisega:

„36) „korratavus“ – kordustäpsus tingimustes, mille puhul katsetulemused saavad sama meetodit ja identset
katsematerjali kasutades eri isikud eri laborites eri seadmetega; (*)

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

b) punkt 47 asendatakse järgmisega:

„47) „ühikud“ – standardis ISO 80000-1:2022 (*) ja nõukogu direktiivis 80/181/EMÜ (**) kirjeldatud ühikud;

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

(**) Nõukogu 20. detsembri 1979. aasta direktiiv 80/181/EMÜ mõõtühikuid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise ja direktiivi 71/354/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 39, 15.2.1980, lk 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj>).“;

3) artikli 3 punktis 4 lisatakse esimese lõigu järele teine lõik:

„Kui valideerimise käigus on täheldatud kõrvalekaldeid I lisa tabelites 1 ja 2 sätestatud kriteeriumidest, analüüsitakse nende kõrvalekallete mõju valideerimise tulemustele dokumenteeritud ja jälgitavust võimaldaval viisil.“;

4) artikli 7 kolmas lõik jäetakse välja;

5) rakendusmääruse (EL) 2021/808 I lisa muudetakse vastavalt käesoleva määruse lisale.

Artikkel 2

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 30. juuli 2024

Komisjoni nimel

president

Ursula VON DER LEYEN

LISA

Rakendusmääruse (EL) 2021/808 I lisa muudetakse järgmiselt.

1) Punkt 1.2.1 asendatakse järgmisega:

„1.2.1. Kinnitamismeetoditega seotud üldnõuded

Keelatud või loata ainete puhul peab CCa olema nii väike, kui on mõistlikult võimalik saavutada. Keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks on määruse (EL) 2019/1871 alusel kehtestatud kontrollväärtus meetmete võtmiseks, peab CCa olema väiksem kui asjaomane kontrollväärtus või sellega võrdne.

Lubatud ainete puhul peab CCa olema suurem kui asjaomane jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm, ent sellele võimalikult lähedal.

Kinnitamiseks kasutatakse üksnes sellist analüüsimeetodit, mille valideeritus on jälgitaval viisil dokumentaalselt tõendatav ning mille puhul valepositiivsete tulemuste osakaal (α -viga) on keelatud või loata ainete puhul 1 % või väiksem ja lubatud ainete puhul 5 % või väiksem.

Kinnitamismeetodid peavad võimaldama saada teavet analüüdi keemilise struktuuri kohta. Sellest tulenevalt ei sobi keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete puhul ainsa kinnitamismeetodina kasutamiseks meetodid, mis põhinevad üksnes kromatograafilisel analüüsil ilma massispektromeetrilise tuvastamiseta. Lubatud ainete puhul, mille jaoks ei sobi massispektromeetria, võib kasutada muid meetodeid, näiteks kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat koos diodrividetektoriga (HPLC-DAD) või fluorestsentsi määramiseks (HPLC-FLD) või nende meetodite kombinatsiooni.

Kui see on kinnitamismeetodi kohaselt nõutav, lisatakse analüüsitava kogusele ekstraheerimisetapi alguses sobiv sisestandard. Sõltuvalt kättesaadavusest kasutatakse kas stabiilse isotoobiga märgistatud analüüdivorme, mis sobivad eelkõige massispektromeetriliseks tuvastamiseks, või analüüdiga struktuurilt väga sarnaseid analoogseid ühendeid.“

2) Punktide 1.2.1 ja 1.2.2 vahele lisatakse punkt 1.2.1a:

„1.2.1a. Kaaskromatograafia erikasutus, kui sisestandard puudub

Kui sobiva sisestandardi kasutamine ei ole võimalik, kasutatakse analüüdi kinnitavaks identifitseerimiseks soovitatavalt kaaskromatograafiat (*). Sel juhul tuleb saada ainult üks piik, mille kõrguse (või pindala) suurenemise määr vastab lisatud analüüdi kogusele. Kui see ei ole teostatav, kasutatakse maatriksile lisatud standardainet või rikastatud maatriksis sisalduvat standardainet.

(*) Kaaskromatograafia on meetod, mille puhul proovi ekstrakt jagatakse enne kromatograafiaetappi või -etappe kaheks osaks. Ühte osa analüüsitakse kromatograafiliselt sellisena, nagu see on. Teine osa segatakse mõõdetava standardanalüüdiga. Seejärel analüüsitakse ka seda segu kromatograafiliselt. Lisatud standardanalüüdi kogus peab olema sarnane ekstraktis eeldatavalt sisalduva analüüdikogusega. Kaaskromatograafiat kasutatakse kromatograafiliselt määratava analüüdi tõhusamaks tuvastamiseks, eelkõige juhtudel, kus ei saa kasutada sobivat sisestandardit.“

3) Punktis 1.2.2.2 asendatakse tabelile 2 järgnev lause järgmisega:

„Korduvuse tingimustes tehtud analüüside puhul on variatsioonikordaja korduvuse tingimustes tavaliselt väiksem kui kaks kolmandikku tabelis 2 loetletud väärtustest ning peab olema väiksem või sama väärtusega kui variatsioonikordaja korratavuse tingimustes.“

4) Punkt 1.2.3 asendatakse järgmisega:

„1.2.3. Kromatograafilist lahutamist käsitlevad nõuded

1.2.3.1. Minimaalne vastuvõetav retentsiooniaeg

Vedelik- või gaaskromatograafia puhul on analüüdi/analüütide vastuvõetav retentsiooniaeg vähemalt kahekordne kolonni tühimahule vastav retentsiooniaeg.

1.2.3.2. Ekstraktis sisalduva analüüdi retentsiooniaeg

Ekstraktis sisalduva analüüdi retentsiooniaeg peab vastama kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine retentsiooniajale, kusjuures lubatud hälve on $\pm 0,1$ minutit. Kiirkromatograafia puhul, kus retentsiooniaeg on alla 2 minuti, on vastuvõetav hälve väiksem kui 5 % retentsiooniajast.

1.2.3.3. Retentsiooniaeg sisestandardi kasutamise korral

Kui käesoleva määrase jõustumise kuupäeval või hiljem valideeritud meetodi puhul kasutatakse sisestandardit, peab analüüdi ja sisestandardi kromatograafiliselt määratud retentsiooniaegade suhe ehk analüüdi suhteline retentsiooniaeg vastama kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine retentsiooniajale, kusjuures suurim lubatud hälve on gaaskromatograafia puhul 0,5 % ja vedelikchromatograafia puhul 1 %.“

5) Punktis 2.1 asendatakse tabel 5 järgmisega:

„Tabel 5

Analüüsimeetodite liigitus määratavate tulemuslikkuse näitajate järgi

Meetod	Kinnitamine		Sõeluuring		
	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Poolkvantitatiivne (*)	Kvantitatiivne
Ained	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifitseerimine vastavalt punktile 1.2	x	x			
CC α	x	x			
CC β	–		x	x	x
Tõesus		x			x
Kordustäpsus		x		(x)	x
Suhteline maatriksiefekt / absoluutne saagis (*)		x			x
Selektiivsus/spetsiifilisus		x	x	x	x
Püsivus (#)		x	x	x	x
Töökindlus		x	x	x	x

-
- x: valideerimise teel on vaja tõendada, et asjaomast tulemuslikkuse näitajat käsitlevad nõuded on täidetud.
- (x): poolkvantitatiivsete sõeluuringumeetodite puhul ei ole punktis 1.2.2.2 esitatud kordustäpsusega seotud nõuete järgimine vajalik. Kordustäpsus tehakse siiski kindlaks, et tõendada meetodi sobivust valenegatiivsete analüüsitulemuste ärahoidmiseks.
- A: keelatud või loata ained
- B: lubatud ained
- ([†]) Poolkvantitatiivne sõeluuringumeetod on selline sõeluuringumeetod, mis annab kvantitatiivseid tulemusi, kuid ei vasta käesoleva määruse I lisa tabelis 2 esitatud täpsusnõuetele.
- (*) See on asjakohane massispektromeetriliste meetodite puhul, mida kasutatakse valideerimisel selle tõendamiseks, et tulemuslikkuse näitajaid käsitlevad nõuded on täidetud. Suhteline maatriksiefekt tehakse asjaomase meetodi puhul kindlaks juhul, kui seda ei ole valideerimise käigus eelnevalt hinnatud. Meetodiga saavutatav absoluutne saagis tehakse kindlaks juhul, kui ei kasutata sisestandardit ega rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist.
- ([†]) Kui maatriksis esineva analüüdi püsivusandmed on kättesaadavad teaduskirjanduses või mõnes muus laboris, ei ole vaja neid asjaomases laboris uuesti kindlaks teha. Lahuses olevat analüüti käsitlevatele olemasolevatele püsivusandmetele viitamine on aga vastuvõetav üksnes juhul, kui kasutatakse identseid analüüsitingimusi.“
-

- 6) Punkt 2.2.1 asendatakse järgmisega:

„2.2.1. Tavapärane valideerimine

Tavapäraste meetodite kohane näitajate arvutamine nõuab mitme eraldi katse tegemist (vt käesoleva lisa tabel 5). Oluliste muutuste korral tuleb kontrollida, kas tulemuslikkuse näitajad on jätkuvalt usaldusväärsed. Mitme analüüdi määramist võimaldavate meetodite puhul võib korraga analüüsida mitut ainet, kui on välistatud sellega kaasneda võib asjassepuutuv segav mõju. Mitut tulemuslikkuse näitajat saab määrata sarnasel viisil. Seepärast on töömahu vähendamiseks soovitatav katseid võimalikult suurel määral omavahel kombineerida (näiteks määrata korduvuse ja laborisisese korratavuse määramisel ka spetsiifilisus, teha analüüdivabade proovide analüüsimise teel kindlaks kinnitamist võimaldav otsustuspiir ja spetsiifilisus).“

- 7) Punkti 2.2.1.2 alapunkti 1 alapunkt a asendatakse järgmisega:

„a) 0,5- (**), 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele või

(**) Kui lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,5-kordsele kõnealusele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku, või vähimat kaliibrimiskontsentratsiooni juhul, kui see on väiksem kui 0,5-kordne kontrollväärtus.“

- 8) Punkti 2.2.1.3 muudetakse järgmiselt:

- a) alapunkti 1 alapunkt a asendatakse järgmisega:

„a) 0,5- (**), 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele või

(**) Kui lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,5-kordsele kõnealusele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku, või vähimat kaliibrimiskontsentratsiooni juhul, kui see on väiksem kui 0,5-kordne kontrollväärtus.“;

- b) alapunkt 6 asendatakse järgmisega:

„6. Neid etappe korratakse veel vähemalt kahel korral, igal kontsentratsioonil kokku vähemalt 18 paralleelproovi.“

- 9) Punkti 2.2.1.4 muudetakse järgmiselt:

- a) alapunkti 1 alapunkt a asendatakse järgmisega:

„a) 0,5- (****), 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele või

(****) Kui lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,5-kordsele kõnealusele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku, või vähimat kaliibrimiskontsentratsiooni juhul, kui see on väiksem kui 0,5-kordne kontrollväärtus.“;

b) alapunkt 5 asendatakse järgmisega:

„5. Neid etappe korratakse veel vähemalt kahel korral (igal kontsentratsioonil kokku vähemalt 18 paralleelproovi) eri teostajatega, analüüdivaba materjali eri partiidega ja võimalikult paljudes eri keskkonnamitingimustes, näiteks eri partiidest reaktiivide ja lahustitega, eri temperatuuridel, eri seadmetega või muude varieeruvate parameetritega.“

10) Punktis 2.2.2 asendatakse tabelile 6 järgnev lause järgmisega:

„Meetodit iseloomustavad näitajad arvutatakse nii, nagu on kirjeldanud Jülicher *et al.*, (****) või vastavalt standardile ISO/TS 23471:2022 (*****).“

(****) Jülicher, B., Gowik, P. ja 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) Punktis 2.5 asendatakse kolmas lõik järgmisega:

„Kui nõutavad püsivusandmed ei ole kättesaadavad, tuleks kasutada järgmisi lähenemisviise. Lisaks võib samuti kasutada isokroonset lähenemisviisi (*****), mille puhul säilitustemperatuuri kava on samasugune, nagu on esitatud käesoleva lisa tabelis 7, ning mis võimaldab määrata kindlaks analüüdi võimaliku ebapüsivuse ja hinnata sobivaid säilitusaegu.“

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

12) Punkt 2.5.2 asendatakse järgmisega:

„2.5.2. Analüüdi/analüütide püsivuse määramine maatriksis

1. Võimaluse korral kasutatakse loomulikult teel saastunud proove. Kui loomulikult teel saastunud maatriks ei ole kättesaadav, kasutatakse analüüdiga rikastatud maatriksit.
2. Kui loomulikult teel saastunud huvipakkuv maatriks on olemas, tuleb see homogeniseerida eelistatavalt ajal, mil maatriks on veel värske. Maatriks jagatakse viide ossa ja igast osast analüüsitakse ühte alikvooti.
3. Kui loomulikult teel saastunud maatriks ei ole kättesaadav, võetakse mõni analüüdivaba maatriks ja homogeniseeritakse see. Maatriks jagatakse viide ossa. Iga osa rikastatakse huvipakkuvas kontsentratsioonis analüüdiga, millest tuleks enne soovitatavalt valmistada väike kogus vesilahust. Iga osa ühte alikvooti analüüsitakse kohe.

4. Loomulikul teel saastunud homogeniseeritud maatriksi või analüüdivaba rikastatud maatriksi osi (osaproove) säilitatakse temperatuuril, mis vastab laboris konkreetse analüüdi ja maatriksi kombinatsiooni suhtes kehtestatud säilitustingimustele, ning määratakse analüüdi kontsentratsioon pärast lühiajalist, keskpikaajalist ja pikaajalist säilitamist (vähemalt nii pika aja vältel, mil tavaliselt proovi laboris säilitatakse).
 5. Ühe säilitatud osa viie alikvoodi alusel leitud keskvärtus ei tohi erineda viie värskest valmistatud alikvoodi alusel leitud keskvärtusest rohkem kui asjaomase meetodiga saavutatavat laborisest korratavust iseloomustava näitaja võrra. Protsentuaalse erinevuse arvutamisel lähtutakse viie värskest valmistatud alikvoodi alusel leitud keskvärtusest.
 6. Registreeritakse maksimaalne vastuvõetav säilitusaeg ja optimaalsed säilitustingimused.“
- 13) Punkti 2.7 muudetakse järgmiselt:
- a) punkti 1 alapunkt b asendatakse järgmisega:
„b) Meetod nr 2: analüüdivaba rikastatud materjali analüüsitakse algselt valitud sõeluuringu sihtkontsentratsioonil. Määramise usaldusväärsuse tagamiseks analüüsitakse sellel kontsentratsioonil 20 analüüdivaba rikastatud materjali proovi. Kui selle kontsentratsiooni juures jääb valenegatiivsete tulemuste osakaaluks $\leq 5\%$, siis on meetodi tuvastamissuutlikkus võrdne selle kontsentratsiooniga. Kui valenegatiivsete tulemuste osakaal on $> 5\%$, suurendatakse valitud sõeluuringu sihtkontsentratsiooni ja analüüsi korratakse, et kontrollida vastavust nõudele, et valenegatiivsete tulemuste osakaal peab olema $\leq 5\%$.“
 - b) punktist 2 jäetakse välja teine lõik.
- 14) Punkti 2.9 esimene lõik asendatakse järgmisega:
„Meetodi absoluutset saagist ei ole vaja määrata, kui kasutatakse sisestandardit, rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist või mõlemat. Kõigil muudel juhtudel määratakse meetodi absoluutne saagis.“
- 15) Punkti 2.10 viimane lõik asendatakse järgmisega:
„Näitaja MT (standardaine, normaliseeritud SSI alusel) variatsioonikordaja ei tohi olla suurem kui käesoleva lisa tabelis 2 esitatud väärtused.“
- 16) 3. peatükis asendatakse kolmas lõik järgmisega:
„Tavapärasel analüüsimisel on soovitatav meetodi tulemuslikkuse tõendamise viis sertifitseeritud etalonainete analüüsimine. Kuna asjakohaseid analüüte nõutavas kontsentratsioonis sisaldavad sertifitseeritud etalonained on harva kättesaadavad, võib nende asemel kasutada ka ELi referentlaborite või standardi ISO/IEC 17043:2023 (*****) kohaselt akrediteeritud laborite pakutavaid ja sellistes laborites iseloomustatud etalonaineid. Veel ühe võimalusena võib kasutada laborisiseseid korrapäraselt kontrollitavaid etalonaineid.“

(*****) ISO/IEC 17043:2023 „Vastavusnõuded. Üldnõuded pädevuskatsetele.“