



2024/2052

31.7.2024

## ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2024/2052

z dnia 30 lipca 2024 r.

**zmieniające rozporządzenie wykonawcze (UE) 2021/808 w odniesieniu do jego zakresu stosowania i niektórych kryteriów wydajności metod analitycznych względem pozostałości substancji farmakologicznie czynnych stosowanych u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność**

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/625 z dnia 15 marca 2017 r. w sprawie kontroli urzędowych i innych czynności urzędowych przeprowadzanych w celu zapewnienia stosowania prawa żywnościowego i paszowego oraz zasad dotyczących zdrowia i dobrostanu zwierząt, zdrowia roślin i środków ochrony roślin, zmieniające rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 999/2001, (WE) nr 396/2005, (WE) nr 1069/2009, (WE) nr 1107/2009, (UE) nr 1151/2012, (UE) nr 652/2014, (UE) 2016/429 i (UE) 2016/2031, rozporządzenia Rady (WE) nr 1/2005 i (WE) nr 1099/2009 oraz dyrektywy Rady 98/58/WE, 1999/74/WE, 2007/43/WE, 2008/119/WE i 2008/120/WE, oraz uchylające rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 854/2004 i (WE) nr 882/2004, dyrektywy Rady 89/608/EWG, 89/662/EWG, 90/425/EWG, 91/496/EWG, 96/23/WE, 96/93/WE i 97/78/WE oraz decyzję Rady 92/438/EWG (rozporządzenie w sprawie kontroli urzędowych) <sup>(1)</sup>, w szczególności jego art. 34 ust. 6,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) W rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) 2021/808 <sup>(2)</sup> ustanowiono przepisy dotyczące wydajności metod analitycznych w odniesieniu do pozostałości substancji farmakologicznie czynnych stosowanych u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, interpretacji wyników oraz metod stosowanych do pobierania próbek.
- (2) Rozporządzenie wykonawcze (UE) 2021/808 dotyczy między innymi kryteriów wydajności metod analitycznych w odniesieniu do pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w paszy. Należy jednak wyjaśnić, że to rozporządzenie wykonawcze dotyczy wyłącznie metod stosowanych do weryfikacji zgodności z niektórymi przepisami określającymi poziomy regulacyjne w paszy, ujętej w wieloletnich krajowych planach kontroli w dziedzinie pozostałości substancji farmakologicznie czynnych, o których to planach mowa w rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) 2022/1646 <sup>(3)</sup>, a nie dotyczy metod stosowanych do weryfikacji zgodności z przepisami dotyczącymi zanieczyszczenia krzyżowego przeciwdrobnoustrojowymi substancjami czynnymi w paszy niedocelowej, o których mowa w rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2024/1229 <sup>(4)</sup>. Należy odpowiednio zmienić zakres stosowania rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808.
- (3) Od czasu przyjęcia rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 zaktualizowano szereg norm międzynarodowych. Aby zapewnić, by stosowne odniesienia pozostały dokładne, należy je odpowiednio zaktualizować.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 95 z 7.4.2017, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj>.

<sup>(2)</sup> Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2021/808 z dnia 22 marca 2021 r. w sprawie wydajności metod analitycznych w odniesieniu do pozostałości substancji farmakologicznie czynnych stosowanych u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, oraz interpretacji wyników, jak również w sprawie metod stosowanych do pobierania próbek oraz uchylające decyzje 2002/657/WE i 98/179/WE (Dz.U. L 180 z 21.5.2021, s. 84, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2021/808/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj)).

<sup>(3)</sup> Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/1646 z dnia 23 września 2022 r. w sprawie jednolitych praktycznych rozwiązań dotyczących przeprowadzania kontroli urzędowych w odniesieniu do stosowania substancji farmakologicznie czynnych dopuszczonych jako weterynaryjne produkty lecznicze lub jako dodatki paszowe oraz zakazanych lub niedopuszczonych substancji farmakologicznie czynnych i ich pozostałości, w sprawie treści wieloletnich krajowych planów kontroli oraz w sprawie szczególnych ustaleń dotyczących ich opracowywania (Dz.U. L 248 z 26.9.2022, s. 32, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2022/1646/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj)).

<sup>(4)</sup> Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2024/1229 z dnia 20 lutego 2024 r. uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/4 poprzez ustanowienie konkretnych najwyższych dopuszczalnych poziomów zanieczyszczenia krzyżowego paszy niedocelowej przeciwdrobnoustrojowymi substancjami czynnymi i metod analizowania tych substancji w paszy (Dz.U. L 2024/1229, 30.4.2024, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_del/2024/1229/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj)).

- (4) W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli kryteriów wydajności należy wyraźnie zaznaczyć w rozporządzeniu wykonawczym (UE) 2021/808, że wszelkie odstępstwa od ustalonych kryteriów technicznych powinny być dokumentowane i analizowane z zachowaniem identyfikowalnych dowodów. Wymóg ten należy zatem dodać do wymogów ogólnych dotyczących metod analitycznych.
- (5) Zakończył się okres przejściowy w odniesieniu do niektórych przepisów określonych w art. 7 rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808. W związku z tym artykuł ten należy odpowiednio zmienić.
- (6) Aby poprawić czytelność wymogów ogólnych dotyczących metod potwierdzających, niektóre części stosownych przepisów powinny zostać ujęte w specjalnym podrozdziale odnoszącym się do szczególnego zastosowania chromatografii równoległej.
- (7) W oparciu o doświadczenia zdobyte podczas wdrażania rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 współczynnik zmienności w warunkach powtarzalności w niektórych przypadkach nie może spełniać wymogów określonych w odniesieniu do ich precyzji, a zatem wymóg ten należy zmienić, aby uwzględnić warunki odtwarzalności.
- (8) Zgodnie z charakterystyką wydajności możliwe są trzy różne rodzaje metod przesiewowych. Mimo że w rozporządzeniu wykonawczym (UE) 2021/808 zdefiniowano metody jakościowe i ilościowe, brakuje wyjaśnienia półilościowej metody przesiewowej. Do klasyfikacji metod analitycznych należy zatem dodać wyjaśnienie tego rodzaju metody.
- (9) Wymogi dotyczące przeprowadzania szeregu indywidualnych doświadczeń dla każdej większej zmiany odnoszą się obecnie do odporności. Ponieważ w przypadku większej zmiany również pozostałe elementy charakterystyki wydajności mają być sprawdzane, należy podać odniesienie do wszystkich niezbędnych elementów charakterystyki wydajności i w związku z tym należy odpowiednio zmienić stosowne przepisy.
- (10) W przypadku niedozwolonej substancji farmakologicznie czynnej wymagana jest walidacja stężenia równego 0,5-krotności punktów odniesienia dla działań kontrolnych (RPA). Czasami jednak nie jest to racjonalnie osiągalne, ponieważ stężenie jest zbyt niskie z analitycznego punktu widzenia, i w związku z tym stężenie równe 0,5-krotności RPA można zastąpić najniższym stężeniem równym 0,5–1,0-krotności RPA, które jest racjonalnie osiągalne. W niektórych przypadkach najniższy poziom skalibrowany może być niższy niż 0,5-krotność RPA, w związku z czym w odpowiednich przypisach należy dodać możliwość walidacji na tym poziomie stężenia.
- (11) Aby wyjaśnić całkowitą liczbę replik wymaganych do określenia powtarzalności i odtwarzalności wewnątrzlaboratoryjnej, liczba ta powinna być wyraźnie wymieniona w odpowiednich podkategoriach.
- (12) Walidację metod analitycznych można przeprowadzać według modeli alternatywnych, stosując plan doświadczeń. Obecnie dostępna jest norma międzynarodowa ISO/TS 23471:2022, a zatem odniesienie do niej należy dodać jako kolejną możliwość obliczania elementów charakterystyki metody.
- (13) Przy oznaczaniu stabilności analitu podejście izochroniczne umożliwia lepsze określenie potencjalnej niestabilności analitu, jak również oszacowanie odpowiednich okresów przechowywania. Podejście to należy zatem dodać do wariantów oznaczania stabilności analitu.
- (14) Podczas wdrażania rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 procedura opisująca oznaczanie stabilności analitu w matrycy była interpretowana na różne sposoby. Należy zatem doprecyzować tę procedurę, w szczególności jeśli chodzi o etapy wzbogacania analitu i stosowanie odpowiednich określeń podwielokrotności i części.
- (15) Obecnie obliczanie zdolności wykrywania w badaniach przesiewowych (CC $\beta$ ) w ramach metody 2 w przypadku niedopuszczonych lub zakazanych substancji farmakologicznie czynnych obejmuje jedynie sytuacje, w których wybrane przesiewowe stężenie docelowe daje najwyżej 5 % wyników fałszywie zgodnych. Należy zatem dodać przepis dotyczący przypadku, w którym odsetek wyników fałszywie zgodnych jest wyższy niż 5.

- (16) W przypadku metod przesiewowych podaje się jedynie  $CC\beta$  dla pojedynczej substancji. Dodatkowy przepis dotyczący sumy  $CC\beta$ , zawarty w przepisach dotyczących obliczania  $CC\beta$ , jest zatem zbędny i powinien zostać uchylony.
- (17) Konieczność ustalenia odzysku bezwzględnego metody zależy od niedostępności wzorca wewnętrznego lub od tego, czy stosuje się kalibrację z użyciem wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją. Obecne brzmienie – że odzysk bezwzględny metody należy ustalić wówczas, gdy nie zastosowano żadnego wzorca wewnętrznego ani kalibracji z użyciem wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją – może być mylące, ponieważ można je interpretować w ten sposób, że oba przypadki występują razem, podczas gdy tylko jeden z dwóch warunków jest wystarczający do ustalenia odzysku bezwzględnego.
- (18) Jeżeli chodzi o względne efekty matrycowe, wartość współczynnika zmienności odnosi się obecnie do maksymalnej wartości procentowej wyrażonej liczbowo bez różnicowania ułamków masowych. Ponieważ w tabeli 2 w załączniku I do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 przedstawiono różne dopuszczalne współczynniki zmienności w zależności od różnych ułamków masowych, dopuszczalny współczynnik zmienności powinien odnosić się do wartości wymienionych w tej tabeli.
- (19) Należy zatem odpowiednio zmienić rozporządzenie wykonawcze (UE) 2021/808.
- (20) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Roślin, Zwierząt, Żywności i Pasz,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

#### Artykuł 1

W rozporządzeniu wykonawczym (UE) 2021/808 wprowadza się następujące zmiany:

- 1) art. 1 otrzymuje brzmienie:

„Artykuł 1

#### **Przedmiot i zakres stosowania**

W niniejszym rozporządzeniu ustanawia się przepisy dotyczące metod analizy stosowanych do pobierania próbek i przeprowadzania analiz laboratoryjnych w odniesieniu do pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w ramach planów krajowych zdefiniowanych w art. 3 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) 2022/1646 (\*). Określa się w nim również zasady interpretacji wyników analitycznych tych analiz laboratoryjnych.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się do kontroli urzędowych mających na celu sprawdzenie zgodności z wymogami dotyczącymi obecności pozostałości substancji farmakologicznie czynnych.

(\*) Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2022/1646 z dnia 23 września 2022 r. w sprawie jednolitych praktycznych rozwiązań dotyczących przeprowadzania kontroli urzędowych w odniesieniu do stosowania substancji farmakologicznie czynnych dopuszczonych jako weterynaryjne produkty lecznicze lub jako dodatki paszowe oraz zakazanych lub niedopuszczonych substancji farmakologicznie czynnych i ich pozostałości, w sprawie treści wieloletnich krajowych planów kontroli oraz w sprawie szczególnych ustaleń dotyczących ich opracowywania (Dz.U. L 248 z 26.9.2022, s. 32, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2022/1646/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj));

- 2) w art. 2 akapit drugi wprowadza się następujące zmiany:

- a) pkt 36 otrzymuje brzmienie:

„36) »odtwarzalność« oznacza precyzję w warunkach, w jakich uzyskano wyniki badań prowadzonych tą samą metodą, na identycznym materiale badawczym, w różnych laboratoriach, przez różne podmioty, przy użyciu różnego sprzętu (\*)

(\*) ISO 5725-1:2023 Dokładność (poprawność i precyzja) metod pomiarowych i wyników pomiarów – Część 1: Ogólne zasady i definicje (rozdział 3).;”

b) pkt 47 otrzymuje brzmienie:

„47) »jednostki« oznaczają jednostki opisane w ISO 80000-1:2022 (\*) i dyrektywie Rady 80/181/EWG (\*\*);

(\*) ISO 80000-1:2022 Wielkości i jednostki – Część 1: Postanowienia ogólne (wprowadzenie).

(\*\*) Dyrektywa Rady 80/181/EWG z dnia 20 grudnia 1979 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw państw członkowskich odnoszących się do jednostek miar i uchylająca dyrektywę 71/354/EWG (Dz.U. L 39 z 15.2.1980, s. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj>).”;

3) w art. 3 pkt 4 po akapicie pierwszym dodaje się akapit drugi w brzmieniu:

„Jeżeli podczas walidacji zaobserwowano odchylenia od kryteriów ustanowionych w tabelach 1 i 2 w załączniku I, wpływ tych odchyleń na wynik walidacji analizuje się w udokumentowany i możliwy do prześledzenia sposób.”;

4) w art. 7 uchyla się akapit trzeci;

5) w załączniku I do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 wprowadza się zmiany zgodnie z załącznikiem do niniejszego rozporządzenia.

## Artykuł 2

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 30 lipca 2024 r.

W imieniu Komisji  
Przewodnicząca  
Ursula VON DER LEYEN

## ZAŁĄCZNIK

W załączniku I do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2021/808 wprowadza się następujące zmiany:

- 1) pkt 1.2.1 otrzymuje brzmienie:

„1.2.1. Wymogi ogólne dotyczące metod potwierdzających

W przypadku substancji zakazanych lub niedopuszczonych wartość CCa powinna pozostawać na najniższym racjonalnie osiągalnym poziomie. Wartość CCa w odniesieniu do substancji zakazanych lub niedopuszczonych, dla których ustanowiono punkt odniesienia dla działań kontrolnych zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2019/1871, powinna być równa temu punktowi lub od niego niższa.

W przypadku substancji dopuszczonych wartość CCa powinna być wyższa niż MLP lub MZ, jednak możliwie najbardziej zbliżona do tych wartości.

Do celów potwierdzenia należy stosować wyłącznie te metody analityczne, co do których można wykazać w udokumentowany, możliwy do prześledzenia sposób, że są zwalidowane i posiadają współczynnik wyników fałszywie niezgodnych (błąd  $\alpha$ ) niższy lub równy 1 % w przypadku substancji zakazanych lub niedopuszczonych bądź niższy lub równy 5 % w przypadku substancji dopuszczonych.

Metody potwierdzające dostarczają informacji na temat strukturalnego składu chemicznego analitu. W rezultacie metody potwierdzające oparte wyłącznie na analizie chromatograficznej bez wykrywania metodą spektrometrii mas nie są same w sobie odpowiednie do wykorzystania jako metody potwierdzające w odniesieniu do zakazanych lub niedopuszczonych substancji farmakologicznie czynnych. Jeżeli metoda spektrometrii mas nie jest odpowiednia dla substancji dopuszczonych, można zastosować inne metody, takie jak HPLC-DAD i HPLC-FLD, lub ich połączenie.

Jeżeli jest to wymagane w ramach metody potwierdzającej, do badanej części na początku procedury ekstrakcji dodaje się odpowiedni wzorzec wewnętrzny. W zależności od dostępności należy stosować albo trwałe, izotopowo oznaczone postaci analitu, które są w szczególności odpowiednie do wykrywania metodą spektrometrii mas, albo analogi, które pod względem budowy są bardzo podobne do analitu.”;

- 2) między pkt 1.2.1 i 1.2.2 dodaje się pkt 1.2.1a w brzmieniu:

„1.2.1a. Szczególne zastosowanie chromatografii równoległej w przypadku niedostępnego wzorca wewnętrznego

Jeżeli nie można wykorzystać żadnego odpowiedniego wzorca wewnętrznego, preferowanym sposobem potwierdzenia identyfikacji analitu jest chromatografia równoległa (\*). W tym przypadku uzyskuje się tylko jeden pik, przy czym powierzchnia piku jest równoważna ilości dodanego analitu. Jeżeli jest to niewykonalne, stosuje się wzorzec przygotowany w ekstrakcie z matrycy lub wzorzec przygotowany z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją.

(\*) Chromatografia równoległa oznacza procedurę, w ramach której przed etapem (etapami) chromatografii ekstrakt próbki dzielony jest na dwie części. Część pierwsza jest poddawana badaniu chromatograficznemu bez zmian. Część drugą miesza się z wzorcem analitycznym, który ma zostać zmierzony. Następnie mieszaninę tę również poddaje się badaniu chromatograficznemu. Ilość dodanego wzorca analitycznego musi być podobna do szacunkowej ilości analitu w ekstrakcie. Chromatografia równoległa ma na celu poprawę identyfikacji analitu w przypadku użycia metod chromatograficznych, w szczególności jeżeli nie można wykorzystać żadnego odpowiedniego wzorca wewnętrznego.”;

- 3) w pkt 1.2.2.2 zdanie pod tabelą 2 otrzymuje brzmienie:

„W przypadku analiz prowadzonych w warunkach powtarzalności współczynnik zmienności w warunkach powtarzalności wynosi zwykle mniej niż dwie trzecie wartości wskazanych w tabeli 2 i nie może wynosić więcej niż współczynnik zmienności w warunkach odtwarzalności.”;

- 4) pkt 1.2.3 otrzymuje brzmienie:

„1.2.3. Wymogi dotyczące oznaczania metodą chromatografii

1.2.3.1. Minimalny dopuszczalny czas retencji

W przypadku chromatografii cieczowej (LC) lub gazowej (GC) minimalny dopuszczalny czas retencji dla badanego analitu lub badanych analitów wynosi dwukrotność czasu retencji odpowiadającego objętości martwej kolumny.

1.2.3.2. Czas retencji analitu w ekstrakcie

Czas retencji analitu w ekstrakcie odpowiada czasowi retencji wzorca kalibracji, wzorca przygotowanego w ekstrakcie z matrycy lub wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją, z dokładnością  $\pm 0,1$  min. W przypadku szybkiej chromatografii, gdy czas retencji jest krótszy niż 2 minuty, dopuszczalne jest odchylenie wynoszące poniżej 5 % czasu retencji.

1.2.3.3. Czas retencji w przypadku zastosowania wzorca wewnętrznego

W przypadku zastosowania wzorca wewnętrznego stosunek chromatograficznego czasu retencji analitu do czasu retencji wzorca wewnętrznego, tj. względny czas retencji analitu, odpowiada czasowi retencji wzorca kalibracji, wzorca przygotowanego w ekstrakcie z matrycy lub wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją przy maksymalnym odchyleniu wynoszącym 0,5 % w przypadku chromatografii gazowej i 1 % w przypadku chromatografii cieczowej dla metod zwalidowanych od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.”;

- 5) tabela 5 w pkt 2.1 otrzymuje brzmienie:

„Tabela 5

**Klasyfikacja metod analitycznych według elementów charakterystyki wydajności, które należy ustalić**

Metoda	Potwierdzenie		Metoda przesiewowa		
	Jakościowe	Ilościowe	Jakościowa	Półilościowa (*)	Ilościowa
Substancje	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identyfikacja zgodnie z rozdziałem 1.2	x	x			
CC $\alpha$	x	x			
CC $\beta$	–		x	x	x
Poprawność		x			x
Precyzja		x		(x)	x
Względny efekt matrycowy/odzysk bezwzględny (*)		x			x
Selektywność/specyficzność		x	x	x	x
Stabilność (*)		x	x	x	x
Odporność		x	x	x	x

- 
- x: Wymagane jest udowodnienie poprzez walidację, że wymogi dotyczące danego elementu charakterystyki wydajności są spełnione.
- (x) Wymogi dotyczące precyzji określone w rozdziale 1.2.2.2 nie muszą być spełnione w przypadku półilościowych metod przesiewowych. Należy jednak określić precyzję w celu udowodnienia, że dana metoda umożliwi uniknięcie fałszywie zgodnych wyników analiz.
- A: substancje zakazane lub niedopuszczone
- B: substancje dopuszczone
- (<sup>†</sup>) Półilościowa metoda przesiewowa jest metodą przesiewową, która daje wyniki ilościowe, ale nie spełnia wymogów dotyczących precyzji podanych w tabeli 2 w załączniku I do niniejszego rozporządzenia.
- (\*) Dotyczy metod MS, w których przypadku wymagane jest udowodnienie poprzez walidację, że wymogi dotyczące określonych elementów charakterystyki wydajności są spełnione. Względny efekt matrycowy metody należy określić wówczas, gdy nie został on oceniony w trakcie procedury walidacji. Odzysk bezwzględny metody należy ustalić wówczas, gdy nie zastosowano żadnego wzorca wewnętrznego ani kalibracji z użyciem wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją.
- (<sup>†</sup>) Jeżeli dane dotyczące stabilności analitów w matrycy można zaczerpnąć z literatury naukowej lub uzyskać z innego laboratorium, przedmiotowe laboratorium nie musi ponownie określać tych danych. Wykorzystanie dostępnych danych dotyczących stabilności analitów w roztworze jest jednak dopuszczalne wyłącznie w przypadku zastosowania identycznych warunków.”.
- 

- 6) pkt 2.2.1 otrzymuje brzmienie:

„2.2.1. Walidacja konwencjonalna

Obliczanie parametrów zgodnie z metodami konwencjonalnymi wymaga przeprowadzenia szeregu indywidualnych doświadczeń (zob. tabela 5 w niniejszym załączniku). Dla większych zmian należy zweryfikować ciągłość ważności charakterystyki wydajności. W przypadku metod wieloanalitowych kilka analitów można analizować równocześnie, o ile uprzednio wykluczy się ewentualne istotne interferencje. W podobny sposób można oznaczyć szereg elementów charakterystyki wydajności. W związku z tym, aby zminimalizować obciążenie pracą, zaleca się łączenie doświadczeń w największym możliwym zakresie (np. powtarzalność i odtwarzalność wewnątrzlaboratoryjną ze specyficznością, analizą próbek zerowych w celu oznaczenia decyzyjnej wartości granicznej na potrzeby potwierdzenia i badaniem specyficzności).”;

- 7) pkt 2.2.1.2 ppkt 1 lit. a) otrzymuje brzmienie:

„a) 0,5- (\*\*), 1,0- i 1,5-krotności RPA; lub

(\*\*) Jeżeli w przypadku niedozwolonej substancji farmakologicznie czynnej walidacja stężenia równego 0,5-krotności RPA nie jest racjonalnie osiągalna, stężenie równe 0,5-krotności RPA można zastąpić najniższym stężeniem równym 0,5–1,0-krotności RPA, które jest racjonalnie osiągalne, lub LCL w przypadku gdy wynosi on więcej niż 0,5-krotność RPA.”;

- 8) w pkt 2.2.1.3 wprowadza się następujące zmiany:

- a) ppkt 1 lit. a) otrzymuje brzmienie:

„a) 0,5- (\*\*\*), 1,0- i 1,5-krotności RPA; lub

(\*\*\*) Jeżeli w przypadku niedozwolonej substancji farmakologicznie czynnej walidacja stężenia równego 0,5-krotności RPA nie jest racjonalnie osiągalna, stężenie równe 0,5-krotności RPA można zastąpić najniższym stężeniem równym 0,5–1,0-krotności RPA, które jest racjonalnie osiągalne, lub LCL w przypadku gdy wynosi on więcej niż 0,5-krotność RPA.”;

- b) ppkt 6 otrzymuje brzmienie:

„6. Należy powtórzyć te kroki co najmniej dwukrotnie dla co najmniej 18 replik na poziom łącznie.”;

- 9) w pkt 2.2.1.4 wprowadza się następujące zmiany:

- a) ppkt 1 lit. a) otrzymuje brzmienie:

„a) 0,5- (\*\*\*), 1,0- i 1,5-krotności RPA; lub

(\*\*\*\*) Jeżeli w przypadku niedozwolonej substancji farmakologicznie czynnej walidacja stężenia równego 0,5-krotności RPA nie jest racjonalnie osiągalna, stężenie równe 0,5-krotności RPA można zastąpić najniższym stężeniem równym 0,5–1,0-krotności RPA, które jest racjonalnie osiągalne, lub LCL w przypadku gdy wynosi on więcej niż 0,5-krotność RPA.”;

b) ppkt 5 otrzymuje brzmienie:

„5. Należy powtórzyć te kroki co najmniej dwukrotnie (dla co najmniej 18 replik na poziom łącznie) z innymi partiami materiału zerowego, z innymi podmiotami i w jak najbardziej zróżnicowanych warunkach środowiskowych, np. z różnymi partiami odczynników, rozpuszczalników, w różnych temperaturach pokojowych, z użyciem różnych przyrządów lub przy zmianie innych parametrów.”;

10) w pkt 2.2.2 zdanie pod tabelą 6 otrzymuje brzmienie:

„Obliczanie elementów charakterystyki metody odbywa się zgodnie z opisem w Jülicher et al. (\*\*\*\*) lub w ISO/TS 23471:2022 (\*\*\*\*\*).

(\*\*\*\*) Jülicher, B., Gowik, P. i Uhlig, S., „Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept” (Ocena metod wykrywania w analizie śladowej na podstawie opartej na statystyce koncepcji wewnętrznej walidacji), 1998, *Analyst*, 123, s. 173.

(\*\*\*\*\*) ISO/TS 23471:2022 Układy doświadczalne do celów oceny niepewności – Stosowanie układów opartych na czynnikach do określania funkcji niepewności.”;

11) pkt 2.5 akapit trzeci otrzymuje brzmienie:

„W przypadku gdy wymagane dane dotyczące stabilności nie są dostępne, należy zastosować poniższe podejścia. Ponadto również stosowanie podejścia izochronicznego (\*\*\*\*\*) ze schematem temperatury przechowywania podobnym do tego, który przedstawiono w tabeli 7 w niniejszym załączniku, umożliwi określenie potencjalnych niestabilności analitu, a także oszacowanie odpowiednich okresów przechowywania, i takie podejście również można wykorzystać.

(\*\*\*\*\*) Lamberty, A., Schimmel, H. i Pauwels, J., „The study of the stability of reference materials by isochronous measurements” (Badanie stabilności materiałów odniesienia za pomocą pomiarów izochronicznych), 1998, *Fres. J. Anal. Chem.* 360, s. 359.”;

12) pkt 2.5.2 otrzymuje brzmienie:

„2.5.2. Oznaczanie stabilności analitu lub analitów w matrycy

1. Jeżeli istnieje taka możliwość, należy wykorzystać pobrane próbki. Jeżeli nie jest dostępna żadna pobrana matryca, wykorzystuje się matrycę zerową wzbogaconą analitem.
2. Jeżeli dostępna jest pobrana matryca będąca przedmiotem zainteresowania, należy ją zhomogenizować, najlepiej gdy jest ona jeszcze świeża. Matrycę należy podzielić na pięć części i przeanalizować jedną podwielokrotność z każdej części.
3. Jeżeli nie jest dostępna żadna pobrana matryca, należy zhomogenizować matrycę zerową. Matrycę należy podzielić na pięć części. Każdą część należy wzbogacić analitem do poziomu udziału, a analit najlepiej jest przygotować w niewielkiej ilości roztworu wodnego. Należy niezwłocznie przeanalizować jedną podwielokrotność z każdej części.



4. Należy przechowywać części (podpróbki) z homogenizowanej pobranej matrycy lub wzbogaconej matrycy zerowej w temperaturze odzwierciedlającej warunki przechowywania przyjęte w laboratorium dla danego układu analit/matryca i określić stężenia analitu po przechowywaniu krótkotrwałym, średnio-terminowym i długoterminowym (co najmniej tak długim, jak zwykły czas zachowania próbki w laboratorium).
  5. Średnia wartość pięciu podwielokrotności z jednej próbki, która była przechowywana, nie może się różnić od średniej wartości pięciu świeżo przygotowanych podwielokrotności o więcej, niż wynosi odtwarzalność wewnątrzlaboratoryjna metody. Jako podstawę do obliczenia różnicy procentowej należy zastosować średnią wartość pięciu świeżo przygotowanych podwielokrotności.
  6. Należy odnotować maksymalny dopuszczalny czas przechowywania i optymalne warunki przechowywania.”;
- 13) w pkt 2.7 wprowadza się następujące zmiany:
- a) ppkt 1 lit. b) otrzymuje brzmienie:
    - „b) Metoda 2: badanie wzbogaconego materiału zerowego przy stężeniu na poziomie pierwotnie wybranego STC. Dla tego poziomu stężenia należy przeanalizować 20 wzbogaconych próbek zerowych w celu zapewnienia rzetelnej podstawy tego oznaczenia. Jeżeli dla tego poziomu stężenia pozostaje  $\leq 5\%$  fałszywie zgodnych wyników, poziom ten równa się zdolności wykrywania metody. Jeżeli uzyskano  $> 5\%$  wyników fałszywie zgodnych, należy zwiększyć wybrane STC i powtórzyć badanie w celu sprawdzenia zgodności z wymogiem dotyczącym  $\leq 5\%$  wyników fałszywie zgodnych.”;
  - b) w pkt 2 skreśla się akapit drugi;
- 14) pkt 2.9 akapit pierwszy otrzymuje brzmienie:  
„Nie trzeba ustalać odzysku bezwzględnej metody, jeżeli dostępny jest wzorzec wewnętrzny, kalibracja z użyciem wzorca przygotowanego z matrycy wzbogaconej przed ekstrakcją lub oba wymienione. We wszystkich pozostałych przypadkach należy ustalić odzysk bezwzględny metody.”;
- 15) pkt 2.10 akapit ostatni otrzymuje brzmienie:  
„Współczynnik zmienności dla MF (wzorca znormalizowanego dla IS) nie może być większy od wartości wymienionych w tabeli 2 w niniejszym załączniku.”;
- 16) rozdział 3 akapit trzeci otrzymuje brzmienie:  
„Podczas rutynowych analiz preferowaną formą dowodu potwierdzającego wydajność metody jest analiza certyfikowanego materiału odniesienia (CRM). Ponieważ CRM, które zawierają odpowiednie anality przy wymaganych poziomach stężenia, są rzadko dostępne, jako wariant alternatywny można wykorzystać również materiały odniesienia dostarczone i scharakteryzowane przez laboratoria referencyjne UE lub laboratoria posiadające akredytację ISO/IEC 17043:2023 (\*\*\*\*\*). Innym wariantem alternatywnym są wewnętrzne materiały odniesienia podlegające regularnej kontroli.

(\*\*\*\*\*). ISO/IEC 17043:2023 Ocena zgodności – Ogólne wymagania dotyczące badania biegłości.”.