Επίσημη Εφημερίδα
της Ευρωπαϊκής Ένωσης

EL
Σειρά L

2024/2052

31.7.2024

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2024/2052 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 30ής Ιουλίου 2024

για την τροποποίηση του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 όσον αφορά το πεδίο εφαρμογής του και ορισμένα κριτήρια επιδόσεων των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγά ζώα

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/625 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 15ης Μαρτίου 2017, για τους επίσημους ελέγχους και τις άλλες επίσημες δραστηριότητες που διενεργούνται με σκοπό την εξασφάλιση της εφαρμογής της νομοθεσίας για τα τρόφιμα και τις ζωοτροφές και των κανόνων για την υγεία και την καλή μεταχείριση των ζώων, την υγεία των φυτών και τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα, για την τροποποίηση των κανονισμών του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 999/2001, (ΕΚ) αριθ. 396/2005, (ΕΚ) αριθ. 1069/2009, (ΕΚ) αριθ. 1107/2009, (ΕΕ) αριθ. 1151/2012, (ΕΕ) αριθ. 652/2014, (ΕΕ) 2016/429 και (ΕΕ) 2016/2031, των κανονισμών του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 1/2005 και (ΕΚ) αριθ. 1099/2009 και των οδηγιών του Συμβουλίου 98/58/ΕΚ, 1999/74/ΕΚ, 2007/43/ΕΚ, 2008/119/ΕΚ και 2008/120/ΕΚ και για την κατάργηση των κανονισμών του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΚ) αριθ. 854/2004 και (ΕΚ) αριθ. 882/2004, των οδηγιών του Συμβουλίου 89/608/ΕΟΚ, 89/662/ΕΟΚ, 90/425/ΕΟΚ, 91/496/ΕΟΚ, 96/23/ΕΚ, 96/93/ΕΚ και 97/78/ΕΚ και της απόφασης 92/438/ΕΟΚ του Συμβουλίου (κανονισμός για τους επίσημους ελέγχους) ([1]), και ιδίως το άρθρο 34 παράγραφος 6,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Ο εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/808 της Επιτροπής ([2]) θεσπίζει κανόνες σχετικά με τις επιδόσεις των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγά ζώα, την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τις μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία.

(2) Ο εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/808 αφορά, μεταξύ άλλων, τα κριτήρια επιδόσεων των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στις ζωοτροφές. Θα πρέπει, ωστόσο, να διευκρινιστεί ότι ο εκτελεστικός κανονισμός αφορά μόνο τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με ορισμένους κανόνες που καθορίζουν τα κανονιστικά επίπεδα στις ζωοτροφές, οι οποίοι καλύπτονται από τα πολυετή εθνικά σχέδια ελέγχου στον τομέα των καταλοίπων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που αναφέρονται στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2022/1646 της Επιτροπής ([3]), και δεν αφορά τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τους κανόνες σχετικά με τη διασταυρούμενη επιμόλυνση αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών σε μη στοχευόμενες ζωοτροφές, οι οποίες αναφέρονται στον κατ' εξουσιοδότηση κανονισμό (ΕΕ) 2024/1229 της Επιτροπής ([4]). Το πεδίο εφαρμογής του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 θα πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

(3) Μετά την έκδοση του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808, έχουν επικαιροποιηθεί αρκετά διεθνή πρότυπα. Προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι σχετικές αναφορές παραμένουν ακριβείς, θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αναλόγως.

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

([2]) Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/808 της Επιτροπής, της 22ας Μαρτίου 2021, σχετικά με τις επιδόσεις των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγά ζώα και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και σχετικά με τις μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία, και για την κατάργηση των αποφάσεων 2002/657/ΕΚ και 98/179/ΕΚ (ΕΕ L 180 της 21.5.2021, σ. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2022/1646 της Επιτροπής, της 23ης Σεπτεμβρίου 2022, σχετικά με ενιαίες πρακτικές ρυθμίσεις για τη διενέργεια επίσημων ελέγχων όσον αφορά τη χρήση φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που έχουν εγκριθεί ως κτηνιατρικά φάρμακα ή ως πρόσθετες ύλες ζωοτροφών και απαγορευμένων ή μη εγκεκριμένων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών και των καταλοίπων τους, σχετικά με το ειδικό περιεχόμενο των πολυετών εθνικών σχεδίων ελέγχων και ειδικές ρυθμίσεις για την κατάρτισή τους (ΕΕ L 248 της 26.9.2022, σ. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2024/1229 της Επιτροπής, της 20ής Φεβρουαρίου 2024, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 2019/4 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου με τη θέσπιση ειδικών μέγιστων επιπέδων διασταυρούμενης επιμόλυνσης μη στοχευόμενων ζωοτροφών με αντιμικροβιακές δραστικές ουσίες και μεθόδων ανάλυσης των εν λόγω ουσιών στις ζωοτροφές (ΕΕ L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα κριτήρια επιδόσεων ελέγχονται επαρκώς, θα πρέπει να αναφέρεται ρητά στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2021/808 ότι τυχόν αποκλίσεις από τα καθιερωμένα τεχνικά κριτήρια θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να αναλύονται με την τήρηση ανιχνεύσιμων αποδεικτικών στοιχείων. Ως εκ τούτου, η απαίτηση αυτή θα πρέπει να προστεθεί στις γενικές απαιτήσεις των αναλυτικών μεθόδων.

(5) Η μεταβατική περίοδος για ορισμένες διατάξεις που προβλέπονται στο άρθρο 7 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 έχει λήξει. Κατά συνέπεια, είναι σκόπιμο να τροποποιηθεί αναλόγως το εν λόγω άρθρο.

(6) Για να βελτιωθεί η αναγνωσιμότητα των γενικών απαιτήσεων για τις επιβεβαιωτικές μεθόδους, ορισμένα μέρη των σχετικών διατάξεων θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε ειδικό υποκεφάλαιο που αναφέρεται στη συγκεκριμένη χρήση της συγχρωματογραφίας.

(7) Με βάση την πείρα που αποκτήθηκε κατά την εφαρμογή του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808, ο συντελεστής μεταβλητότητας υπό συνθήκες επαναληψιμότητας σε ορισμένες περιπτώσεις δεν μπορεί να πληροί τις απαιτήσεις που καθορίζονται όσον αφορά την ακρίβειά τους και, ως εκ τούτου, η απαίτηση αυτή θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να ληφθούν υπόψη οι συνθήκες αναπαραγωγιμότητας.

(8) Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων, οι μέθοδοι διαλογής μπορεί να είναι τριών διαφορετικών ειδών. Μολονότι στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2021/808 ορίζονται ποιοτικές και ποσοτικές μέθοδοι, απουσιάζει επεξήγηση της ημιποσοτικής μεθόδου διαλογής. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να προστεθεί επεξήγηση αυτού του είδους της μεθόδου στην ταξινόμηση των αναλυτικών μεθόδων.

(9) Οι απαιτήσεις για τη διεξαγωγή πολλών επιμέρους πειραμάτων για κάθε σημαντική μεταβολή αναφέρονται επί του παρόντος στην ανθεκτικότητα. Δεδομένου ότι και τα άλλα χαρακτηριστικά επιδόσεων πρέπει να ελεγχθούν με τη σημαντική μεταβολή, θα πρέπει να γίνει αναφορά σε όλα τα αναγκαία χαρακτηριστικά επιδόσεων και, ως εκ τούτου, οι σχετικές διατάξεις θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

(10) Για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, ζητείται επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή των σημείων αναφοράς για τη λήψη μέτρων (RPA) επί 0,5. Ωστόσο, μερικές φορές δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης όταν η συγκέντρωση είναι πολύ χαμηλή από άποψη ανάλυσης και, συνεπώς, η συγκέντρωση ίση με την τιμή RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το κατώτατο βαθμονομημένο επίπεδο μπορεί να είναι χαμηλότερο από την τιμή RPA επί 0,5 και, ως εκ τούτου, η δυνατότητα επικύρωσης σε αυτό το επίπεδο συγκέντρωσης θα πρέπει να προστεθεί στις σχετικές υποσημειώσεις.

(11) Για να διευκρινιστεί ο συνολικός αριθμός των επαναλήψεων που απαιτούνται για τον προσδιορισμό της επαναληψιμότητας και της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας, ο αριθμός αυτός θα πρέπει να αναφέρεται ρητά στις σχετικές υποκατηγορίες.

(12) Η επικύρωση των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με εναλλακτικά μοντέλα με τη χρήση πειραματικού σχεδίου. Επί του παρόντος, υπάρχει ένα διεθνές πρότυπο ISO/TS 23471: 2022 και, ως εκ τούτου, η αναφορά σε αυτό θα πρέπει να προστεθεί ως μια ακόμη δυνατότητα υπολογισμού των χαρακτηριστικών της μεθόδου.

(13) Κατά τον προσδιορισμό της σταθερότητας μιας αναλυτέας ουσίας, μια ισόχρονη προσέγγιση επιτρέπει τον καλύτερο προσδιορισμό της δυνητικής αστάθειας της αναλυτέας ουσίας, καθώς και την εκτίμηση των κατάλληλων περιόδων αποθήκευσης. Ως εκ τούτου, η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να προστεθεί στις επιλογές για τον προσδιορισμό της σταθερότητας της αναλυτέας ουσίας.

(14) Κατά την εφαρμογή του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808, η διαδικασία που περιγράφει τον προσδιορισμό της σταθερότητας της αναλυτέας ουσίας στη μήτρα οδήγησε σε διαφορετικές ερμηνείες. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να αποσαφηνιστεί περαιτέρω η εν λόγω διαδικασία, ιδίως στα στάδια του εμπλουτισμού της αναλυτέας ουσίας και της χρήσης των κατάλληλων όρων όσον αφορά υποπολλαπλάσια δείγματα και κλάσματα.

(15) Επί του παρόντος. ο υπολογισμός της ικανότητας ανίχνευσης διαλογής (CCβ) για τη μέθοδο 2 για μη εγκεκριμένες ή απαγορευμένες φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες περιλαμβάνει μόνο τις περιπτώσεις στις οποίες η επιλεγείσα στοχευόμενη συγκέντρωση διαλογής παρέχει λιγότερο από ή έως και 5 % ψευδώς συμμορφούμενα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να προστεθεί διάταξη για την περίπτωση κατά την οποία το ποσοστό των ψευδώς συμμορφούμενων αποτελεσμάτων υπερβαίνει το 5.

(16) Για τις μεθόδους διαλογής, αναφέρεται μόνο η ΣΣβ για την επιμέρους ουσία. Ως εκ τούτου, η πρόσθετη διάταξη για το άθροισμα της ΣΣβ, που περιλαμβάνεται στις διατάξεις για τον υπολογισμό της ΣΣβ, είναι περιττή και θα πρέπει να απαλειφθεί.

(17) Η ανάγκη προσδιορισμού της απόλυτης ανάκτησης της μεθόδου εξαρτάται από τη μη διαθεσιμότητα του εσωτερικού προτύπου ή από το αν χρησιμοποιείται ή όχι βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας. Η τρέχουσα διατύπωση ότι η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου πρέπει να προσδιορίζεται όταν δεν χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο ή δεν χρησιμοποιείται βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, καθώς θα μπορούσε να γίνει κατανοητό ότι και οι δύο περιπτώσεις προκύπτουν από κοινού, όταν μόνο μία από τις δύο προϋποθέσεις επαρκεί για τον προσδιορισμό της απόλυτης ανάκτησης.

(18) Όσον αφορά τις σχετικές επιδράσεις της μήτρας, επί του παρόντος, η τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας αναφέρεται σε ένα μέγιστο αριθμητικό ποσοστό χωρίς διαφοροποίηση των κλασμάτων μάζας. Δεδομένου ότι ο πίνακας 2 του παραρτήματος Ι του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 παρουσιάζει διάφορους αποδεκτούς συντελεστές μεταβλητότητας ανάλογα με τα διαφορετικά κλάσματα μάζας, ο αποδεκτός συντελεστής μεταβλητότητας θα πρέπει να αναφέρεται στις τιμές που παρατίθενται στον εν λόγω πίνακα.

(19) Επομένως, ο εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/808 θα πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

(20) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φυτών, ζώων, τροφίμων και ζωοτροφών,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Ο εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/808 τροποποιείται ως εξής:

1) το άρθρο 1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«*Άρθρο 1*

Αντικείμενο και πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός θεσπίζει κανόνες σχετικά με τις μεθόδους ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία και τις εργαστηριακές αναλύσεις όσον αφορά τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών στο πλαίσιο εθνικών σχεδίων όπως ορίζονται στο άρθρο 3 του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2022/1646 της Επιτροπής (*). Θεσπίζει επίσης κανόνες για την ερμηνεία των αναλυτικών αποτελεσμάτων των εν λόγω εργαστηριακών αναλύσεων.

Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται στους επίσημους ελέγχους που αποσκοπούν στην εξακρίβωση της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις σχετικά με την παρουσία καταλοίπων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών.

(*) Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2022/1646 της Επιτροπής, της 23ης Σεπτεμβρίου 2022, σχετικά με ενιαίες πρακτικές ρυθμίσεις για τη διενέργεια επίσημων ελέγχων όσον αφορά τη χρήση φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που έχουν εγκριθεί ως κτηνιατρικά φάρμακα ή ως πρόσθετες ύλες ζωοτροφών και απαγορευμένων ή μη εγκεκριμένων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών και των καταλοίπων τους, σχετικά με το ειδικό περιεχόμενο των πολυετών εθνικών σχεδίων ελέγχων και ειδικές ρυθμίσεις για την κατάρτισή τους (ΕΕ L 248 της 26.9.2022, σ. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).»·

2) στο άρθρο 2, το δεύτερο εδάφιο τροποποιείται ως εξής:

α) το σημείο 36 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«(36) "αναπαραγωγιμότητα": η ακρίβεια υπό συνθήκες στις οποίες λαμβάνονται αποτελέσματα δοκιμής με την ίδια μέθοδο σε πανομοιότυπο δοκιμαζόμενο υλικό σε διαφορετικά εργαστήρια από διαφορετικούς τεχνικούς με τη χρήση διαφορετικού εξοπλισμού (*)·

(*) ISO 5725-1:2023 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions (Chapter 3) [Ορθότητα αποτελεσμάτων και μεθόδων μέτρησης (αληθότητα και ακρίβεια) - Μέρος 1: Γενικές αρχές και ορισμοί (κεφάλαιο 3)].»·

β) το σημείο 47 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«(47) "μονάδες": οι μονάδες που περιγράφονται στο πρότυπο ISO 80000-1:2022 (*) και στην οδηγία 80/181/ΕΟΚ του Συμβουλίου (**)·

_____

(*) ISO 80000-1:2022 Quantities and units — Part 1: General (Introduction) [Μεγέθη και μονάδες — Μέρος 1: Γενικά (Εισαγωγή)].

(**) Οδηγία 80/181/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Δεκεμβρίου 1979, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στις μονάδες μετρήσεως και καταργήσεως της οδηγίας 71/354/ΕΟΚ (ΕΕ L 39 της 15.2.1980, σ. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).»·

3) στο άρθρο 3 σημείο 4), μετά το πρώτο εδάφιο, προστίθεται δεύτερο εδάφιο ως εξής:

«Όταν κατά την επικύρωση παρατηρούνται αποκλίσεις από τα κριτήρια που καθορίζονται στους πίνακες 1 και 2 του παραρτήματος Ι, οι επιπτώσεις των εν λόγω αποκλίσεων στο αποτέλεσμα της επικύρωσης αναλύονται με τεκμηριωμένο, ανιχνεύσιμο τρόπο.»·

4) στο άρθρο 7, η παράγραφος 3 απαλείφεται·

5) Το παράρτημα Ι του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 τροποποιείται σύμφωνα με το παράρτημα του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 2

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 30 Ιουλίου 2024.

Για την Επιτροπή
Η Πρόεδρος
Ursula VON DER LEYEN

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Το παράρτημα Ι του εκτελεστικού κανονισμού (ΕΕ) 2021/808 τροποποιείται ως εξής:

1. το σημείο 1.2.1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«1.2.1. *Γενικές απαιτήσεις για τις μεθόδους επιβεβαίωσης*

Για τις απαγορευμένες ή τις μη επιτρεπόμενες ουσίες, η τιμή CCα είναι η χαμηλότερη ευλόγως εφικτή. Για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες έχουν θεσπιστεί RPA βάσει του κανονισμού (ΕΕ) 2019/1871, η τιμή CCα είναι μικρότερη ή ίση με το σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων.

Για τις εγκεκριμένες ουσίες, η τιμή CCα είναι υψηλότερη αλλά όσο το δυνατόν πλησιέστερη προς το AOK ή το AE.

Για σκοπούς επιβεβαίωσης, χρησιμοποιούνται μόνο αναλυτικές μέθοδοι για τις οποίες μπορεί να αποδειχθεί με τεκμηριωμένο και επαληθεύσιμο τρόπο ότι είναι επικυρωμένες και δίνουν ψευδώς μη συμμορφούμενο αποτέλεσμα (σφάλμα τύπου α) σε ποσοστό μικρότερο ή ίσο του 1 % για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες, ή μικρότερο ή ίσο του 5 % για τις εγκεκριμένες ουσίες.

Οι μέθοδοι επιβεβαίωσης πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη δομική χημική σύνθεση της αναλυτέας ουσίας. Συνεπώς, οι μέθοδοι επιβεβαίωσης που βασίζονται μόνο στη χρωματογραφική ανάλυση χωρίς να χρησιμοποιούν ανίχνευση με φασματομετρία μάζας δεν είναι κατάλληλες για να χρησιμοποιούνται μόνες τους ως επιβεβαιωτικές μέθοδοι για απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες. Στην περίπτωση που η φασματομετρία μάζας δεν είναι κατάλληλη για εγκεκριμένες ουσίες, μπορούν να χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι, όπως η HPLC-DAD και η HPLC-FLD, ή συνδυασμός αυτών.

Όταν απαιτείται σύμφωνα με τη μέθοδο επιβεβαίωσης, στην αρχή της διαδικασίας εκχύλισης προστίθεται κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο στο δοκιμαζόμενο κλάσμα. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα, χρησιμοποιούνται είτε σταθερές ραδιοσημασμένες μορφές της αναλυτέας ουσίας, που είναι ιδιαιτέρως κατάλληλες για ανίχνευση με φασματομετρία μάζας, είτε ανάλογες ενώσεις που έχουν παρόμοια δομή με την αναλυτέα ουσία.»·

2. μεταξύ των σημείων 1.2.1 και 1.2.2 παρεμβάλλεται το σημείο 1.2.1α:

«1.2.1α. *Ειδική χρήση συγχρωματογραφίας όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο εσωτερικό πρότυπο*

Όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο, η ταυτοποίηση της αναλυτέας ουσίας επιβεβαιώνεται κατά προτίμηση με συγχρωματογραφία (*). Στην περίπτωση αυτή λαμβάνεται μία μόνο κορυφή, με ύψος (ή το εμβαδόν) αυξημένο κατά ποσότητα ισοδύναμη με την προστιθέμενη αναλυτέα ουσία. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, χρησιμοποιούνται πρότυπα αντίστοιχης ή εμβολιασμένης μήτρας.

(*) Η συγχρωματογραφία είναι διαδικασία κατά την οποία το εκχύλισμα του δείγματος μοιράζεται σε δύο μέρη πριν από τη χρωματογραφία. Ένα μέρος υποβάλλεται σε χρωματογραφία ως έχει. Το δεύτερο μέρος αναμειγνύεται με την πρότυπη αναλυτέα ουσία που πρόκειται να μετρηθεί. Στη συνέχεια, το μείγμα αυτό υποβάλλεται επίσης σε χρωματογραφία. Η ποσότητα της προστιθέμενης πρότυπης αναλυτέας ουσίας πρέπει να είναι όμοια με την εκτιμώμενη ποσότητα της αναλυτέας ουσίας στο εκχύλισμα. Η συγχρωματογραφία έχει σχεδιαστεί για τη βελτίωση της ταυτοποίησης της αναλυτέας ουσίας όταν χρησιμοποιούνται χρωματογραφικές μέθοδοι, ιδίως όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο.»·

3. στο σημείο 1.2.2.2, η πρόταση μετά τον πίνακα 2 αντικαθίσταται από τον εξής τίτλο:

«Για τις αναλύσεις που διεξάγονται υπό συνθήκες επαναληψιμότητας, ο συντελεστής μεταβλητότητας υπό συνθήκες επαναληψιμότητας είναι συνήθως μικρότερος από τα δύο τρίτα των τιμών που παρατίθενται στον πίνακα 2 και είναι ίσος ή μικρότερος από τον συντελεστή μεταβλητότητας υπό συνθήκες αναπαραγωγιμότητας.»·

4. το σημείο 1.2.3 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«1.2.3. *Απαιτήσεις για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό*

1.2.3.1. Ελάχιστος αποδεκτός χρόνος κατακράτησης

Για υγροχρωματογραφία (LC) ή αεριοχρωματογραφία (GC), ο ελάχιστος αποδεκτός χρόνος κατακράτησης για την εξεταζόμενη αναλυτέα ουσία είναι διπλάσιος του χρόνου κατακράτησης που αντιστοιχεί στον κενό όγκο της στήλης.

1.2.3.2. Χρόνος κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας στο εκχύλισμα

Ο χρόνος κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας στο εκχύλισμα αντιστοιχεί σ' εκείνον του προτύπου βαθμονόμησης, προτύπου αντίστοιχης μήτρας ή προτύπου εμβολιασμένης μήτρας με ανοχή ± 0,1 λεπτό. Για την ταχεία χρωματογραφία, όταν ο χρόνος κατακράτησης είναι μικρότερος από 2 λεπτά, γίνεται δεκτή απόκλιση μικρότερη από το 5 % του χρόνου κατακράτησης.

1.2.3.3. Χρόνος κατακράτησης σε περίπτωση χρήσης εσωτερικού προτύπου

Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο, ο λόγος του χρωματογραφικού χρόνου κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας προς τον αντίστοιχο του εσωτερικού προτύπου, δηλαδή ο σχετικός χρόνος κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας, αντιστοιχεί σε αυτόν του προτύπου βαθμονόμησης, του προτύπου αντίστοιχης μήτρας ή του προτύπου εμβολιασμένης μήτρας, με μέγιστη απόκλιση 0,5 % για αεριοχρωματογραφία και 1 % για υγροχρωματογραφία για τις μεθόδους που επικυρώνονται μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού.»·

5. στο σημείο 2.1, ο πίνακας 5 αντικαθίσταται από τον ακόλουθο πίνακα:

«Πίνακας 5

Ταξινόμηση των αναλυτικών μεθόδων ανάλογα με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που πρέπει να προσδιορίζονται

Μέθοδος	Επιβεβαίωση		Διαλογή		
	Ποιοτική	Ποσοτική	Ποιοτική	Ημιποσοτική (*)	Ποσοτική
Ουσίες	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Ταυτοποίηση σύμφωνα με το τμήμα 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	—		x	x	x
Αληθότητα		x			x
Ακρίβεια		x		(x)	x
Σχετική επίδραση μήτρας/απόλυτη ανάκτηση (*)		x			x
Επιλεκτικότητα/Ειδικότητα		x	x	x	x
Σταθερότητα (#)		x	x	x	x
Ανθεκτικότητα		x	x	x	x

x: Απαιτείται να αποδεικνύεται μέσω της επικύρωσης ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για το χαρακτηριστικό επίδοσης.
(x) Για τις ημιποσοτικές μεθόδους διαλογής δεν χρειάζεται να πληρούνται οι απαιτήσεις ακρίβειας του σημείου 1.2.2.2. Ωστόσο, προσδιορίζεται η ακρίβεια ώστε να αποδεικνύεται ότι η μέθοδος είναι κατάλληλη για να αποφεύγονται ψευδώς συμμορφούμενα αναλυτικά αποτελέσματα.
A: απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες ουσίες
B: εγκεκριμένες ουσίες
(+) Η ημιποσοτική μέθοδος διαλογής είναι μια μέθοδος διαλογής που δίνει ποσοτικά αποτελέσματα αλλά δεν πληροί τις απαιτήσεις ακρίβειας που ορίζονται στον πίνακα 2 του παραρτήματος I του παρόντος κανονισμού.
(*) Αφορά μεθόδους MS, ώστε να αποδεικνύεται μέσω της επικύρωσης ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για τα χαρακτηριστικά επιδόσεων. Η σχετική επίδραση μήτρας της μεθόδου προσδιορίζεται όταν η επίδραση αυτή δεν αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επικύρωσης. Η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου προσδιορίζεται όταν δεν χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο ή βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας.
(#) Εάν τα δεδομένα σταθερότητας για τις αναλυτέες ουσίες σε μια μήτρα είναι διαθέσιμα από την επιστημονική βιβλιογραφία ή από άλλο εργαστήριο, τα δεδομένα αυτά δεν χρειάζεται να προσδιοριστούν εκ νέου από το οικείο εργαστήριο. Ωστόσο, η αναφορά στα διαθέσιμα δεδομένα σταθερότητας των αναλυτέων ουσιών σε διάλυμα είναι αποδεκτή μόνο εάν εφαρμόζονται ταυτόσημες συνθήκες.»

6. το σημείο 2.2.1 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«2.2.1. *Συμβατική επικύρωση*

Ο υπολογισμός των παραμέτρων σύμφωνα με τις συμβατικές μεθόδους απαιτεί τη διεξαγωγή αρκετών επιμέρους πειραμάτων (βλέπε πίνακα 5 του παρόντος παραρτήματος). Για σημαντικές μεταβολές πρέπει να επαληθεύεται η διατήρηση της εγκυρότητας των χαρακτηριστικών επιδόσεων. Για τις μεθόδους πολλαπλών αναλυτέων ουσιών, μπορούν να αναλυθούν ταυτόχρονα παραπάνω από μία αναλυτέες ουσίες, εφόσον έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο σημαντικής παρεμπόδισης. Με παρόμοιο τρόπο μπορούν να προσδιοριστούν αρκετά χαρακτηριστικά επιδόσεων. Ως εκ τούτου, για να ελαχιστοποιείται ο φόρτος εργασίας, συνιστάται να γίνεται όσο το δυνατόν περισσότερο συνδυασμός των πειραμάτων (π.χ. επαναληψιμότητα και ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα μαζί με ειδικότητα, ανάλυση τυφλών δειγμάτων για τον προσδιορισμό του ορίου απόφασης για επιβεβαίωση και δοκιμές για ειδικότητα).»·

7. στο σημείο 2.2.1.2. σημείο 1, το στοιχείο α) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«α) ίση με την τιμή RPA επί 0,5 (**), 1,0 και 1,5· ή

(**) Όταν, για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή RPA επί 0,5, η συγκέντρωση RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή ή από την τιμή LCL σε περίπτωση που είναι χαμηλότερη από την τιμή RPA επί 0,5.»·

8. το σημείο 2.2.1.3 τροποποιείται ως εξής:

α) στο σημείο 1, το στοιχείο α) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«α) την τιμή RPA επί 0,5 (***), 1,0 και 1,5· ή

(***) Όταν, για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή RPA επί 0,5, η συγκέντρωση RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή ή από την τιμή LCL σε περίπτωση που είναι χαμηλότερη από την τιμή RPA επί 0,5.»·

β) το σημείο 6 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«6. Τα βήματα αυτά επαναλαμβάνονται τουλάχιστον δύο άλλες φορές για συνολικά τουλάχιστον 18 πανομοιότυπα δείγματα ανά επίπεδο.»·

9. το σημείο 2.2.1.4 τροποποιείται ως εξής:

α) στο σημείο 1, το στοιχείο α) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«α) την τιμή RPA επί 0,5 (****), 1,0 και 1,5· ή

_____

(****) Όταν, για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή RPA επί 0,5, η συγκέντρωση RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή ή από την τιμή LCL σε περίπτωση που είναι χαμηλότερη από την τιμή RPA επί 0,5.»·

β) το σημείο 5 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«5. Τα βήματα αυτά επαναλαμβάνονται τουλάχιστον άλλες δύο φορές (για συνολικά τουλάχιστον 18 πανομοιότυπα δείγματα ανά επίπεδο) με διαφορετικές παρτίδες τυφλού υλικού, από διαφορετικούς τεχνικούς και υπό όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες, π.χ. διαφορετικές παρτίδες αντιδραστηρίων και διαλυτών, διαφορετικές θερμοκρασίες δωματίου, διαφορετικά όργανα, ή μια ποικιλία άλλων παραμέτρων.»·

10. στο σημείο 2.2.2, η πρόταση μετά τον πίνακα 6 αντικαθίσταται από τον εξής τίτλο:

«Ο υπολογισμός των χαρακτηριστικών της μεθόδου πραγματοποιείται όπως περιγράφεται από Jülicher et al. (*****) ή στο πρότυπο ISO/TS 23471:2022 (******).

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P. and 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 Πειραματικά σχέδια για την αξιολόγηση της αβεβαιότητας — Χρήση παραγοντικών σχεδίων για τον προσδιορισμό των λειτουργιών αβεβαιότητας.»·

11. στο σημείο 2.5, η τρίτη παράγραφος αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Σε περίπτωση που τα απαιτούμενα δεδομένα σταθερότητας δεν είναι διαθέσιμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες προσεγγίσεις. Επιπλέον, η εφαρμογή ισόχρονης προσέγγισης (*******) με σύστημα θερμοκρασίας αποθήκευσης παρόμοιο με εκείνο του πίνακα 7 του παρόντος παραρτήματος επιτρέπει τον προσδιορισμό των δυνητικών διακυμάνσεων της αναλυτέας ουσίας, καθώς και εκτίμηση των κατάλληλων περιόδων αποθήκευσης, και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί.

_____

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

12. το σημείο 2.5.2 αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«2.5.2. *Προσδιορισμός της σταθερότητας της ή των αναλυτέων ουσιών σε μήτρα*

1. Όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιούνται πραγματικά δείγματα. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη μήτρα πραγματικού δείγματος, χρησιμοποιείται τυφλό μήτρας εμβολιασμένο με την αναλυτέα ουσία.

2. Όταν υπάρχει μήτρα που ενδιαφέρει, ομογενοποιείται, κατά προτίμηση όσο η μήτρα είναι ακόμη πρόσφατη. Η μήτρα μοιράζεται σε πέντε κλάσματα και αναλύεται υποπολλαπλάσιο δείγμα από κάθε κλάσμα.

3. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη μήτρα πραγματικού δείγματος, λαμβάνεται και ομογενοποιείται τυφλό μήτρας. Η μήτρα μοιράζεται σε πέντε κλάσματα. Κάθε κλάσμα εμβολιάζεται με την αναλυτέα ουσία περίπου στο επίπεδο που ενδιαφέρει, η οποία θα πρέπει κατά προτίμηση να παρασκευάζεται σε μικρή ποσότητα υδατικού διαλύματος. Ένα υποπολλαπλάσιο δείγμα από κάθε κλάσμα αναλύεται αμέσως.

4. Αποθηκεύονται τα κλάσματα (επιμέρους δείγματα) της ομογενοποιημένης μήτρας πραγματικού δείγματος ή του εμβολιασμένου τυφλού μήτρας σε θερμοκρασία που αντικατοπτρίζει τις συνθήκες αποθήκευσης που ισχύουν στο εργαστήριο για έναν δεδομένο συνδυασμό αναλυτέας ουσίας / μήτρας και προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις της αναλυτέας ουσίας μετά τη βραχυπρόθεσμη αποθήκευση, τη μεσοπρόθεσμη αποθήκευση και τη μακροπρόθεσμη αποθήκευση (τουλάχιστον για όσο διάστημα το δείγμα διατηρείται συνήθως στο εργαστήριο).

5. Η μέση τιμή πέντε υποπολλαπλάσιων δειγμάτων ενός κλάσματος που διατηρήθηκε αποθηκευμένο δεν πρέπει να διαφέρει από τη μέση τιμή πέντε προσφάτως παρασκευασμένων υποπολλαπλάσιων δειγμάτων κατά περισσότερο από την ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου. Η μέση τιμή των πέντε πρόσφατα παρασκευασμένων υποπολλαπλάσιων δειγμάτων χρησιμοποιείται ως βάση για τον υπολογισμό της ποσοστιαίας διαφοράς.

6. Καταγράφονται ο μέγιστος αποδεκτός χρόνος αποθήκευσης και οι βέλτιστες συνθήκες αποθήκευσης.»·

13. το σημείο 2.7 τροποποιείται ως εξής:

α) στο σημείο 1, το στοιχείο β) αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«β) Μέθοδος 2: Διερεύνηση εμβολιασμένου τυφλού υλικού στο επίπεδο συγκέντρωσης της αρχικά επιλεγείσας STC. Σε αυτή τη συγκέντρωση αναλύονται 20 εμβολιασμένα τυφλά ώστε να εξασφαλίζεται αξιόπιστη βάση για τον προσδιορισμό αυτόν. Εάν σε αυτό το επίπεδο συγκέντρωσης το ποσοστό των ψευδώς συμμορφούμενων αποτελεσμάτων περιορίζεται σε ≤ 5 %, το επίπεδο αυτό ισούται με την ικανότητα ανίχνευσης της μεθόδου. Εάν προκύπτουν > 5 % ψευδώς συμμορφούμενα αποτελέσματα, η επιλεγείσα STC αυξάνεται και η διερεύνηση επαναλαμβάνεται για να επαληθευτεί η συμμόρφωση με την απαίτηση για ποσοστό ψευδώς συμμορφούμενων αποτελεσμάτων ≤ 5 %.»·

β) στο σημείο 2, η δεύτερη παράγραφος απαλείφεται·

14. στο σημείο 2.9 η πρώτη παράγραφος αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου δεν είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί εάν υπάρχει διαθέσιμο εσωτερικό πρότυπο, βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας ή αμφότερα τα προαναφερθέντα πρότυπα. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, προσδιορίζεται η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου.»·

15. στο σημείο 2.10, η τελευταία παράγραφος αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Ο συντελεστής μεταβλητότητας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τιμές που παρατίθενται στον πίνακα 2 του παρόντος παραρτήματος για τον ΣΜ (πρότυπο κανονικοποιημένο για IS).»·

16. στο κεφάλαιο 3, η τρίτη παράγραφος αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«Κατά την ανάλυση ρουτίνας, η ανάλυση πιστοποιημένων υλικών αναφοράς είναι η προτιμότερη επιλογή για την τεκμηρίωση των επιδόσεων της μεθόδου. Δεδομένου ότι σπάνια υπάρχουν διαθέσιμα πιστοποιημένα υλικά αναφοράς που να περιέχουν τις σχετικές αναλυτέες ουσίες στα απαιτούμενα επίπεδα συγκέντρωσης, μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιούνται και υλικά αναφοράς τα οποία παρέχονται και χαρακτηρίζονται από τα εργαστήρια αναφοράς της ΕΕ ή εργαστήρια που διαθέτουν διαπίστευση ISO/IEC 17043:2023 (********). Ως άλλη εναλλακτική δυνατότητα μπορούν να χρησιμοποιούνται εσωτερικά υλικά αναφοράς, τα οποία ελέγχονται τακτικά.

(********) ISO/IEC 17043:2023 Conformity assessment – General requirements for proficiency testing (Αξιολόγηση συμμόρφωσης – Γενικές απαιτήσεις για δοκιμές ικανότητας).».