Il-Ġurnal Uffiċjali
tal-Unjoni Ewropea

MT
Is-serje L

2024/2052

31.7.2024

REGOLAMENT TA' IMPLIMENTAZZJONI TAL-KUMMISSJONI (UE) 2024/2052

tat-30 ta' Lulju 2024

li jemenda r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 fir-rigward tal-kamp ta' applikazzjoni tiegħu u ta' ċerti kriterji tal-prestazzjoni tal-metodi analitiċi għar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi użati fl-annimali li jipproduċu l-ikel

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

IL-KUMMISSJONI EWROPEA,

Wara li kkunsidrat it-Trattat dwar il-Funzjonament tal-Unjoni Ewropea,

Wara li kkunsidrat ir-Regolament (UE) 2017/625 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-15 ta' Marzu 2017 dwar il-kontrolli uffiċjali u attivitajiet uffiċjali oħra mwettqa biex jiżguraw l-applikazzjoni tal-liġi tal-ikel u tal-għalf, ta' regoli dwar is-saħħa u t-trattament xieraq tal-annimali, dwar is-saħħa tal-pjanti u dwar prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti, li jemenda r-Regolamenti (KE) Nru 999/2001, (KE) Nru 396/2005, (KE) Nru 1069/2009, (KE) Nru 1107/2009, (UE) Nru 1151/2012, (UE) Nru 652/2014, (UE) 2016/429 u (UE) 2016/2031 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill, ir-Regolamenti tal-Kunsill (KE) Nru 1/2005 u (KE) Nru 1099/2009 u d-Direttivi tal-Kunsill 98/58/KE, 1999/74/KE, 2007/43/KE, 2008/119/KE u 2008/120/KE, u li jħassar ir-Regolamenti (KE) Nru 854/2004 u (KE) Nru 882/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill, id-Direttivi tal-Kunsill 89/608/KEE, 89/662/KEE, 90/425/KEE, 91/496/KEE, 96/23/KE, 96/93/KE u 97/78/KE u d-Deċiżjoni tal-Kunsill 92/438/KEE (Regolament dwar il-Kontrolli Uffiċjali) ([1]), u b'mod partikolari l-Artikolu 34(6) tiegħu,

Billi:

(1) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/808 ([2]) jistabbilixxi r-regoli dwar il-prestazzjoni tal-metodi analitiċi għar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi użati fl-annimali li jipproduċu l-ikel u dwar l-interpretazzjoni tar-riżultati kif ukoll dwar il-metodi li jridu jintużaw għat-teħid tal-kampjuni.

(2) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 jikkonċerna, fost l-oħrajn, il-kriterji tal-prestazzjoni tal-metodi analitiċi fir-rigward tar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi fl-għalf. Madankollu, jenħtieġ li jiġi ċċarat li r-Regolament ta' Implimentazzjoni jikkonċerna biss il-metodi użati biex tiġi vverifikata l-konformità ma' ċerti regoli li jiffissaw il-livelli regolatorji fl-għalf, koperti mill-pjanijiet ta' kontroll nazzjonali pluriennali fil-qasam tar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi msemmija fir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2022/1646 ([3]), u ma jikkonċernax il-metodi użati biex tiġi vverifikata l-konformità mar-regoli dwar il-kontaminazzjoni kroċjata tas-sustanzi attivi antimikrobiċi fl-għalf mhux fil-mira, imsemmija fir-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2024/1229 ([4]). Jenħtieġ li l-kamp ta' applikazzjoni tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 jiġi emendat kif xieraq.

(3) Mill-adozzjoni tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 'l hawn, ġew aġġornati diversi standards internazzjonali. Sabiex jiġi żgurat li r-referenzi rilevanti jibqgħu preċiżi, jenħtieġ li dawn jiġu aġġornati kif xieraq.

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

([2]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/808 tat-22 ta' Marzu 2021 dwar il-prestazzjoni ta' metodi analitiċi għal residwi ta' sustanzi farmakoloġikament attivi użati f'annimali li jipproduċu l-ikel u dwar l-interpretazzjoni tar-riżultati kif ukoll dwar il-metodi li jridu jintużaw għat-teħid tal-kampjuni u li jħassar id-Deċiżjonijiet 2002/657/KE u 98/179/KE (ĠU L 180, 21.5.2021, p. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2022/1646 tat-23 ta' Settembru 2022 dwar arranġamenti prattiċi uniformi għat-twettiq ta' kontrolli uffiċjali fir-rigward tal-użu ta' sustanzi farmakoloġikament attivi awtorizzati bħala prodotti mediċinali veterinarji jew bħala addittivi tal-għalf u ta' sustanzi farmakoloġikament attivi pprojbiti jew mhux awtorizzati u r-residwi tagħhom, dwar il-kontenut speċifiku tal-pjanijiet ta' kontroll nazzjonali pluriennali u l-arranġamenti speċifiċi għat-tħejjija tagħhom (ĠU L 248, 26.9.2022, p. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) Ir-Regolament Delegat tal-Kummissjoni (UE) 2024/1229 tal-20 ta' Frar 2024 li jissupplimenta r-Regolament (UE) 2019/4 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill billi jistabbilixxi l-livelli massimi speċifiċi tal-kontaminazzjoni kroċjata għas-sustanzi attivi antimikrobiċi f'għalf mhux fil-mira u metodi tal-analiżi għal dawn is-sustanzi fl-għalf (ĠU L, 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) Sabiex jiġi żgurat li l-kriterji tal-prestazzjoni jiġu vverifikati b'mod adegwat, jenħtieġ li fir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 jissemma b'mod espliċitu li kwalunkwe devjazzjoni mill-kriterji tekniċi stabbiliti jenħtieġ li tiġi ddokumentata u analizzata u l-evidenza traċċabbli għandha tinżamm. Għalhekk, jenħtieġ li dan ir-rekwiżit jiżdied mar-rekwiżiti ġenerali tal-metodi analitiċi.

(5) Il-perjodu ta' tranżizzjoni għal ċerti dispożizzjonijiet stabbiliti fl-Artikolu 7 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 intemm. Għaldaqstant, jixraq li dak l-Artikolu jiġi emendat kif xieraq.

(6) Biex titjieb il-leġġibbiltà tar-rekwiżiti ġenerali tal-metodi ta' konferma, jenħtieġ li ċerti partijiet tad-dispożizzjonijiet rilevanti jiġu inklużi f'subkapitolu speċifiku li jirreferi għall-użu speċifiku tal-kokromatografija.

(7) Abbażi tal-esperjenza miksuba matul l-implimentazzjoni tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni f'kundizzjonijiet ta' ripetibbiltà f'ċerti każijiet ma jistax jissodisfa r-rekwiżiti stabbiliti fir-rigward tal-preċiżjoni tagħhom u għalhekk jenħtieġ li dan ir-rekwiżit jiġi emendat biex jitqiesu l-kundizzjonijiet ta' riproduċibbiltà.

(8) Skont il-karatteristiċi tal-prestazzjoni, il-metodi ta' skrinjar jistgħu jkunu ta' tliet tipi differenti. Għalkemm il-metodi kwalitattivi u kwantitattivi huma ddefiniti fir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808, jonqos spjegazzjoni tal-metodu ta' skrinjar semikwantitattiv. Għalhekk, jenħtieġ li tiżdied spjegazzjoni ta' dan it-tip ta' metodu mal-klassifikazzjoni tal-metodi analitiċi.

(9) Ir-rekwiżiti għat-twettiq ta' diversi esperimenti individwali għal kull bidla maġġuri attwalment jirreferu għar-robustezza. Peress li anke l-karatteristiċi l-oħra tal-prestazzjoni għandhom jiġu ċċekkjati f'każ ta' bidla maġġuri, jenħtieġ li ssir referenza għall-karatteristiċi kollha meħtieġa tal-prestazzjoni u jenħtieġ għalhekk li d-dispożizzjonijiet rilevanti jiġu emendati kif xieraq.

(10) Għal sustanza farmakoloġikament attiva mhux permessa, qed tintalab validazzjoni ta' konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-punti ta' referenza għal kull azzjoni (RPA). Madankollu, ġieli ma tkunx tista' tinkiseb b'mod raġonevoli peress li l-konċentrazzjoni tkun baxxa wisq mil-lat analitiku u għalhekk il-konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA tista' tiġi sostitwita bil-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' bejn il-0,5 drabi u l-1,0 drabi aktar mill-RPA, li tista' tinkiseb b'mod raġonevoli. F'ċertu każijiet, l-aktar livell baxx ikkalibrat jista' jkun inqas minn 0,5 drabi aktar mill-RPA u għalhekk jenħtieġ li l-possibbiltà ta' validazzjoni f'dan il-livell ta' konċentrazzjoni tiżdied fin-noti ta' qiegħ il-paġna rilevanti.

(11) Sabiex jiġi ċċarat in-numru totali ta' repliki meħtieġa sabiex jiġu ddeterminati r-ripetibbiltà u r-riproduċibbiltà intralaboratorju, jenħtieġ li dan in-numru jissemma b'mod espliċitu fis-subkategoriji rilevanti.

(12) Il-validazzjoni tal-metodi analitiċi tista' ssir skont il-mudelli alternattivi bl-użu ta' pjan sperimentali. Bħalissa, hemm l-istandard internazzjonali ISO/TS 23471:2022 disponibbli u, għalhekk, jenħtieġ li r-referenza għalih tiżdied bħala possibbiltà oħra għall-kalkolu tal-karatteristiċi tal-metodu.

(13) Meta tiġi ddeterminata l-istabbiltà ta' analita, approċċ iżokronu jippermetti determinazzjoni mtejba tal-instabbiltajiet potenzjali tal-analita kif ukoll stima tal-perjodi xierqa tal-ħżin. Għalhekk, jenħtieġ li dan l-approċċ jiżdied mal-opzjonijiet sabiex tiġi ddeterminata l-istabbiltà tal-analita.

(14) Tul l-implimentazzjoni tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808, il-proċedura li tiddeskrivi d-determinazzjoni tal-istabbiltà tal-analita fil-matriċi rriżultat f'diversi interpretazzjonijiet. Għalhekk huwa xieraq li dik il-proċedura tiġi ċċarata aktar, b'mod partikolari fil-passi tat-tisħiħ tal-analita u fl-użu tat-termini xierqa tal-alikwoti u tal-porzjonijiet.

(15) Bħalissa, il-kalkolu tal-kapaċità ta' detezzjoni għall-iskrinjar (CCβ) għall-Metodu 2 għas-sustanzi farmakoloġikament attivi mhux awtorizzati jew ipprojbiti jinkludi biss il-każijiet fejn il-konċentrazzjoni fil-mira tal-iskrinjar magħżula tipprovdi 5 % jew inqas ta' riżultati konformi foloz. Għalhekk, jenħtieġ li tiżdied dispożizzjoni f'każ fejn il-perċentwal tar-riżultati konformi foloz ikun ogħla minn 5.

(16) Għall-metodi tal-iskrinjar, huwa biss is-CCβ għas-sustanza individwali li jiġi rrapportat. Għalhekk, id-dispożizzjoni addizzjonali għas-somma tas-CCβ, inkluża fid-dispożizzjonijiet għall-kalkolu tas-CCβ, hija żejda u jenħtieġ li titħassar.

(17) Il-ħtieġa li jiġi ddeterminat l-irkupru assolut tal-metodu tiddependi fuq in-nuqqas ta' disponibbiltà tal-istandard intern jew fuq jekk tintużax kalibrazzjoni tal-matriċi ffortifikata jew le. Il-formulazzjoni attwali li l-irkupru assolut tal-metodu għandu jiġi ddeterminat meta ma jintuża l-ebda standard intern jew ma tintuża l-ebda kalibrazzjoni tal-matriċi ffortifikata tista' toħloq konfużjoni, peress li jista' jinftiehem li ż-żewġ każijiet iseħħu flimkien, meta waħda biss miż-żewġ kundizzjonijiet tkun biżżejjed biex jiġi ddeterminat l-irkupru assolut.

(18) Fir-rigward tal-effetti relattivi tal-matriċi, bħalissa, il-valur tal-koeffiċjent tal-varjazzjoni jirreferi għal perċentwal numeriku massimu mingħajr differenzjazzjoni tal-frazzjonijiet tal-massa. Peress li t-Tabella 2 tal-Anness I tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 tippreżenta diversi koeffiċjenti tal-varjazzjoni aċċettabbli skont il-frazzjonijiet differenti tal-massa, jenħtieġ li l-koeffiċjent tal-varjazzjoni aċċettabbli jirreferi għall-valuri elenkati f'dik it-tabella.

(19) Għalhekk, jenħtieġ li r-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 jiġi emendat kif xieraq.

(20) Il-miżuri previsti f'dan ir-Regolament huma f'konformità mal-opinjoni tal-Kumitat Permanenti dwar il-Pjanti, l-Annimali, l-Ikel u l-Għalf,

ADOTTAT DAN IR-REGOLAMENT:

Artikolu 1

Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 huwa emendat kif ġej:

(1) L-Artikolu 1 huwa sostitwit b'dan li ġej:

"*Artikolu 1*

Suġġett u kamp ta' applikazzjoni

Dan ir-Regolament jistabbilixxi r-regoli dwar il-metodi ta' analiżi użati għat-teħid tal-kampjuni u għall-analiżijiet fil-laboratorju fir-rigward tar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi fil-qafas tal-pjanijiet nazzjonali kif iddefinit fl-Artikolu 3 tar-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2022/1646 (*). Dan jistabbilixxi wkoll ir-regoli għall-interpretazzjoni tar-riżultati analitiċi ta' dawn l-analiżijiet tal-laboratorju.

Dan ir-Regolament japplika għall-kontrolli uffiċjali mmirati lejn il-verifika tal-konformità mar-rekwiżiti dwar il-preżenza tar-residwi tas-sustanzi farmakoloġikament attivi.

(*) Ir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2022/1646 tat-23 ta' Settembru 2022 dwar arranġamenti prattiċi uniformi għat-twettiq ta' kontrolli uffiċjali fir-rigward tal-użu ta' sustanzi farmakoloġikament attivi awtorizzati bħala prodotti mediċinali veterinarji jew bħala addittivi tal-għalf u ta' sustanzi farmakoloġikament attivi pprojbiti jew mhux awtorizzati u r-residwi tagħhom, dwar il-kontenut speċifiku tal-pjanijiet ta' kontroll nazzjonali pluriennali u l-arranġamenti speċifiċi għat-tħejjija tagħhom (ĠU L 248, 26.9.2022, p. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).";

(2) fl-Artikolu 2, it-tieni subparagrafu huwa emendat kif ġej:

(a) il-punt (36) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(36) 'riproduċibbiltà' tfisser il-preċiżjoni f'kundizzjonijiet fejn ir-riżultati tat-test jinkisbu bl-istess metodu fuq oġġetti tat-test identiċi f'laboratorji differenti b'operaturi differenti li jużaw tagħmir differenti (*);

(*) ISO 5725-1:2023 Akkuratezza (eżattezza u preċiżjoni) tal-metodi tal-kejl u r-riżultati – L-1 Parti: Prinċipji ġenerali u definizzjonijiet (Kapitolu 3).";

(b) il-punt (47) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(47) 'unitajiet' tfisser dawk l-unitajiet deskritti fl-ISO 80000-1:2022 (*) u fid-Direttiva tal-Kunsill 80/181/KEE (**);

_____

(*) ISO 80000-1:2022 Kwantitajiet u unitajiet — L-1 Parti: (Introduzzjoni) Ġenerali.

(**) Id-Direttiva tal-Kunsill 80/181/KEE tal-20 ta' Diċembru 1979 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet tal-Istati Membri dwar l-unitajiet ta' kejl u dwar l-irrevokar tad-Direttiva 71/354/KEE (ĠU L 39, 15.2.1980, p. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/1980/181/oj).";

(3) fl-Artikolu 3, fil-punt (4), wara l-ewwel subparagrafu, jiżdied it-tieni subparagrafu, kif ġej:

"Meta jkunu ġew osservati devjazzjonijiet mill-kriterji stabbiliti fit-Tabelli 1 u 2 tal-Anness I matul il-validazzjoni, l-impatt ta' dawk id-devjazzjonijiet fuq l-eżitu tal-validazzjoni għandu jiġi analizzat b'mod traċċabbli u dokumentat.";

(4) fl-Artikolu 7, it-tielet paragrafu jitħassar;

(5) l-Anness I tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 huwa emendat f'konformità mal-Anness ta' dan ir-Regolament.

Artikolu 2

Dan ir-Regolament għandu jidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum wara dak tal-pubblikazzjoni tiegħu f'*Il-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea*.

Dan ir-Regolament għandu jorbot fl-intier tiegħu u japplika direttament fl-Istati Membri kollha.

Magħmul fi Brussell, it-30 ta' Lulju 2024.

Għall-Kummissjoni
Il-President
Ursula VON DER LEYEN

ANNESS

L-Anness I tar-Regolament ta' Implimentazzjoni (UE) 2021/808 huwa emendat kif ġej:

(1) il-punt 1.2.1. huwa sostitwit b'dan li ġej:

"1.2.1. *Rekwiżiti ġenerali għall-metodi ta' konferma*

Għal sustanzi projbiti jew mhux awtorizzati, is-CCα għandu jkun l-aktar livell baxx li jista' jinkiseb b'mod raġonevoli. Għal sustanzi projbiti jew mhux awtorizzati, li għalihom huwa stabbilit RPA skont ir-Regolament (UE) 2019/1871, is-CCα għandu jkun daqs il-punt ta' referenza għall-azzjoni jew inqas minnu.

Għal sustanzi awtorizzati, is-CCα għandu jkun ogħla mill-MRL jew l-ML iżda qrib kemm jista' jkun ta' wieħed minnhom.

Għall-finijiet ta' konferma, għandhom jintużaw biss metodi analitiċi li għalihom jista' jintwera b'mod traċċabbli u dokumentat li huma vvalidati u li għandhom rata ta' foloz mhux konformi (errur α) li hija ugwali għal 1 % jew inqas għal sustanzi projbiti jew mhux awtorizzati jew li hija ugwali għal 5 % jew inqas għal sustanzi awtorizzati.

Il-metodi ta' konferma għandhom jipprovdu informazzjoni dwar il-kompożizzjoni kimika strutturali tal-analita. Konsegwentement, il-metodi ta' konferma bbażati biss fuq analiżi kromatografika mingħajr l-użu ta' detezzjoni spettrometrika tal-massa mhumiex adatti waħedhom għall-użu bħala metodi ta' konferma għal sustanzi farmakoloġikament attivi projbiti jew mhux awtorizzati. Fil-każ ta' spettrometrija tal-massa li ma tkunx adattata għal sustanzi awtorizzati, jistgħu jintużaw metodi oħrajn bħal HPLC-DAD u HPLC-FLD, jew kombinament tagħhom.

Meta jkun meħtieġ skont il-metodu ta' konferma, mal-porzjon tat-test fil-bidu tal-proċedura ta' estrazzjoni għandu jiżdied standard intern adattat. Skont id-disponibbiltà, għandhom jintużaw jew forom stabbli tal-analita ttikkettati b'isotopu, li huma partikolarment adatti għal detezzjoni spettrometrika tal-massa, jew komposti analogi li huma strutturalment relatati mal-analita.";

(2) il-punt 1.2.1a jiddaħħal bejn il-Punti 1.2.1 u 1.2.2:

"1.2.1a. *Użu speċifiku tal-kokromatografija meta ma jkun hemm disponibbli l-ebda standard intern*

Meta ma jkun jista' jintuża l-ebda standard intern xieraq, l-identifikazzjoni tal-analita għandha preferibbilment tiġi kkonfermata bil-kokromatografija (*). F'dan il-każ għandha tinkiseb quċċata waħda biss, u l-għoli (jew l-erja) tal-quċċata mtejba jkun ekwivalenti għall-ammont ta' analita miżjuda. Jekk dan ma jkunx prattikabbli, għandhom jintużaw standards imqabbla ma' matriċi jew standards iffortifikati b'matriċi.

(*) Il-kokromatografija hija proċedura fejn, qabel l-istadju jew l-istadji tal-kromatografija, l-estratt tal-kampjun jinqasam f'żewġ partijiet. L-ewwel parti tiġi kromatografata kif tkun. It-tieni Parti titħallat mal-analita standard li jrid jitkejjel. Imbagħad din it-taħlita tiġi kromatografata wkoll. L-ammont ta' analita standard miżjud irid ikun simili għall-ammont stmat tal-analita fl-estratt. Il-kokromatografija tintuża biex ittejjeb l-identifikazzjoni ta' analita meta jintużaw metodi kromatografiċi, speċjalment meta ma jkun jista' jintuża l-ebda standard intern xieraq.";

(3) fil-punt 1.2.2.2, is-sentenza wara t-Tabella 2 hija sostitwita b'dan li ġej:

"Għall-analiżijiet imwettqa f'kundizzjonijiet ta' ripetibbiltà, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni f'kundizzjonijiet ta' ripetibbiltà normalment ikun inqas minn żewġ terzi tal-valuri elenkati fit-Tabella 2 u għandu jkun inqas mill-koeffiċjent tal-varjazzjoni f'kundizzjonijiet ta' riproduċibbiltà jew daqsu.";

(4) il-punt 1.2.3. huwa sostitwit b'dan li ġej:

"1,2.3. *Rekwiżiti għas-separazzjoni kromatografika*

1.2.3.1. Ħin minimu ta' retenzjoni aċċettabbli

Għall-kromatografija likwida (LC) jew tal-gass (GC), il-ħin minimu ta' retenzjoni aċċettabbli għall-analita/analiti li tkun/ikunu qed tiġi/jiġu eżaminata/eżaminati għandu jkun id-doppju tal-ħin ta' retenzjoni li jikkorrispondi għall-volum vojt tal-kolonna.

1.2.3.2. Ħin ta' retenzjoni tal-analita fl-estratt

Il-ħin ta' retenzjoni tal-analita fl-estratt għandu jikkorrispondi għal dak tal-istandard tal-kalibrazzjoni, standard imqabbel ma' matriċi jew standard iffortifikat b'matriċi ffortifikata b'tolleranza ta' ±0,1 minuta. Għall-kromatografija rapida, fejn il-ħin ta' retenzjoni jkun inqas minn 2 minuti, devjazzjoni ta' inqas minn 5 % tal-ħin ta' retenzjoni hija aċċettabbli.

1.2.3.3. Ħin ta' retenzjoni fil-każ li jintuża standard intern

Fil-każ li jintuża standard intern, il-proporzjon tal-ħin ta' retenzjoni kromatografika tal-analita ma' dak tal-istandard intern, li jfisser il-ħin relattiv ta' retenzjoni tal-analita, għandu jikkorrispondi għal dak tal-istandard tal-kalibrazzjoni, tal-istandard imqabbel ma' matriċi jew tal-istandard iffortifikat b'matriċi b'devjazzjoni massima ta' 0,5 % għall-kromatografija tal-gass u 1 % għall-kromatografija likwida għall-metodi vvalidati mid-data tad-dħul fis-seħħ ta' dan ir-Regolament.";

(5) fil-punt 2.1, it-Tabella 5 hija sostitwita b'dan li ġej:

"Tabella 5

Klassifikazzjoni tal-metodi analitiċi skont il-karatteristiċi tal-prestazzjoni li jridu jiġu ddeterminati

Metodu	Konferma		Skrinjar		
	Kwalitattiv	Kwantitattiv	Kwalitattiv	Semikwantitattiv (*)	Kwantitattiv
Sustanzi	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikazzjoni f'konformità ma' 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	—		x	x	x
Eżattezza		x			x
Preċiżjoni		x		(x)	x
Effett matriċi relattiv/irkupru assolut (*)		x			x
Selettività/Speċifiċità		x	x	x	x
Stabbiltà (#)		x	x	x	x
Robustezza		x	x	x	x

x: Huwa meħtieġ li jintwera permezz tal-validazzjoni li r-rekwiżiti għall-karatteristika tal-prestazzjoni huma ssodisfati.
(x) Ir-rekwiżiti ta' preċiżjoni tal-kapitolu 1.2.2.2 ma għandhomx għalfejn jiġu ssodisfati għal metodi ta' skrinjar semikwantitattivi. Madankollu, il-preċiżjoni għandha tiġi ddeterminata biex tingħata prova tal-idoneità tal-metodu biex jiġu evitati riżultati analitiċi konformi foloz.
A: sustanzi projbiti jew mhux awtorizzati
B: sustanzi awtorizzati
(+) Metodu ta' skrinjar semikwantitattiv huwa metodu ta' skrinjar li jagħti riżultati kwantitattivi iżda li ma jissodisfax ir-rekwiżiti ta' preċiżjoni mogħtija fit-Tabella 2 tal-Anness I ta' dan ir-Regolament.
(*) Rilevanti għall-metodi MS biex tingħata prova permezz tal-validazzjoni li r-rekwiżiti għall-karatteristiċi tal-prestazzjoni huma ssodisfati. L-effett matriċi relattiv tal-metodu għandu jiġi ddeterminat meta dan l-effett ma jkunx ġie vvalutat matul il-proċedura ta' validazzjoni. L-irkupru assolut tal-metodu għandu jiġi ddeterminat meta ma jintuża ebda standard intern jew meta ma tintuża ebda kalibrazzjoni tal-matriċi ffortifikata.
(#) Jekk id-*data* ta' stabbiltà għall-analiti f'matriċi tkun disponibbli mil-letteratura xjentifika jew minn laboratorju ieħor, din id-*data* ma għandhiex għalfejn terġa' tiġi ddeterminata mil-laboratorju kkonċernat. Madankollu, referenza għad-*data* ta' stabbiltà disponibbli tal-analiti f'soluzzjoni hija aċċettabbli biss jekk jiġu applikati kundizzjonijiet identiċi."

(6) il-punt 2.2.1. huwa sostitwit b'dan li ġej:

"2.2.1. *Validazzjoni konvenzjonali*

Il-kalkolu tal-parametri f'konformità mal-metodi konvenzjonali jirrikjedi t-twettiq ta' diversi esperimenti individwali (ara t-Tabella 5 f'dan l-Anness). Għal bidliet kbar, il-validità kontinwa tal-karatteristiċi tal-prestazzjoni trid tiġi vverifikata. Għall-metodi multi-analiti, diversi analiti jistgħu jiġu analizzati simultanjament, sakemm ikunu ġew esklużi l-interferenzi rilevanti possibbli. Diversi karatteristiċi ta' prestazzjoni jistgħu jiġu ddeterminati b'mod simili. Għalhekk, sabiex jiġi mminimizzat l-ammont ta' xogħol, huwa rrakkomandat li l-esperimenti jiġu kkombinati kemm jista' jkun (eż. ripetibbiltà u riproduċibbiltà intralaboratorju mal-ispeċifiċità, analiżi ta' kampjuni bjank sabiex jiġi determinat il-limitu tad-deċiżjoni għal konferma u l-ittestjar għall-ispeċifiċità).";

(7) fil-punt 2.2.1.2., fil-punt 1., is-subpunt (a) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(a) 0,5 (**), 1,0 u 1,5 drabi aktar mill-RPA; jew

_____

(**) Meta, għal sustanza farmakoloġikament attiva mhux permessa, il-validazzjoni ta' konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA ma tkunx tista' tinkiseb b'mod raġonevoli, il-konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA tista' tiġi sostitwita bl-inqas konċentrazzjoni bejn 0,5 drabi u 1,0 drabi aktar mill-RPA, li tista' tinkiseb b'mod raġonevoli jew b'LCL f'każ li tkun inqas minn 0,5 drabi aktar mill-RPA.";

(8) Il-punt 2.2.1.3 huwa emendat kif ġej:

(a) fil-punt 1, is-subpunt (a) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(a) 0,5 (***), 1,0 u 1,5 drabi aktar mill-RPA; jew

_____

(***) Meta, għal sustanza farmakoloġikament attiva mhux permessa, il-validazzjoni ta' konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA ma tkunx tista' tinkiseb b'mod raġonevoli, il-konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA tista' tiġi sostitwita bl-inqas konċentrazzjoni bejn 0,5 drabi u 1,0 drabi aktar mill-RPA, li tista' tinkiseb b'mod raġonevoli jew b'LCL f'każ li tkun inqas minn 0,5 drabi aktar mill-RPA.";

(b) il-punt 6 huwa sostitwit b'dan li ġej:

"6. Irrepeti dawn il-passi tal-inqas f'żewġ okkażjonijiet oħra għal totali minimu ta' 18-il replika għal kull livell.";

(9) Il-punt 2.2.1.4 huwa emendat kif ġej:

(a) fil-punt 1, is-subpunt (a) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(a) 0,5 (****), 1,0 u 1,5 drabi aktar mill-RPA; jew

_____

(****) Meta, għal sustanza farmakoloġikament attiva mhux permessa, il-validazzjoni ta' konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA ma tkunx tista' tinkiseb b'mod raġonevoli, il-konċentrazzjoni ta' 0,5 drabi aktar mill-RPA tista' tiġi sostitwita bl-inqas konċentrazzjoni bejn 0,5 drabi u 1,0 drabi aktar mill-RPA, li tista' tinkiseb b'mod raġonevoli jew b'LCL f'każ li tkun inqas minn 0,5 drabi aktar mill-RPA.";

(b) il-punt 5 huwa sostitwit b'dan li ġej:

"5. Irrepeti dawn il-passi tal-inqas f'żewġ okkażjonijiet oħra (għal totali minimu ta' 18-il replika għal kull livell) b'lottijiet differenti ta' materjal bjank, operaturi differenti u kemm jista' jkun kundizzjonijiet ambjentali differenti, eż. lottijiet differenti ta' reaġenti, solventi, temperaturi differenti tal-kamra, strumenti differenti jew varjazzjoni ta' parametri oħra.";

(10) fil-punt 2.2.2, is-sentenza wara t-Tabella 6 hija sostitwita b'dan li ġej:

"Il-kalkolu tal-karatteristiċi tal-metodu għandu jsir kif deskritt minn Jülicher *et al.* (*****) jew minn ISO/TS 23471:2022 (******).

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P. u 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) fil-punt 2.5, it-tielet paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"F'każ li d-*data* ta' stabbiltà meħtieġa ma tkunx disponibbli, jenħtieġ li jintużaw l-approċċi li ġejjin. Barra minn hekk, l-applikazzjoni ta' approċċ iżokronu (*******) bi skema tat-temperatura tal-ħżin simili għal dik fit-Tabella 7 ta' dan l-Anness tippermetti d-determinazzjoni tal-instabbiltajiet potenzjali tal-analiti kif ukoll stima tal-perjodi xierqa tal-ħżin, u tista' tintuża wkoll.

_____

(*******) 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) il-punt 2.5.2 huwa sostitwit b'dan li ġej:

"2.5.2. *Determinazzjoni tal-istabbiltà tal-analita/analiti fil-matriċi*

1. Fejn huwa possibbli, uża l-kampjuni incurred. Meta ma tkun disponibbli l-ebda matriċi incurred, għandha tintuża matriċi bjank iffortifikata bl-analita.

2. Meta tkun disponibbli matriċi incurred ta' interess, omoġenizzaha, preferibbilment filwaqt li l-matriċi tkun għadha friska. Aqsam il-matriċi f'ħames porzjonijiet u analizza alikwota waħda minn kull porzjon.

3. Jekk ma tkun disponibbli l-ebda matriċi incurred, ħu ftit matriċi bjank u omoġenizzaha. Aqsam il-matriċi f'ħames porzjonijiet. Saħħaħ kull porzjon bl-analita madwar il-livell ta' interess, li preferibbilment għandu jitħejja fi kwantità żgħira ta' soluzzjoni milwiema. Analizza alikwota waħda minn kull porzjon minnufih.

4. Aħżen il-porzjonijiet (subkampjuni) tal-matriċi incurred omoġenizzata jew tal-matriċi bjank iffortifikata f'temperatura li tirrifletti l-kundizzjonijiet tal-ħżin adottati fil-laboratorju għal kombinament partikolari ta' analita/matriċi u ddetermina l-konċentrazzjonijiet tal-analita wara ħżin għal żmien qasir, ħżin fuq medda medja ta' żmien u ħżin fit-tul (mill-inqas sakemm il-kampjun normalment jinżamm fil-laboratorju).

5. Il-valur medju ta' ħames alikwoti ta' porzjon wieħed, li kien maħżun, ma għandux ivarja b'aktar mir-riproduċibbiltà intralaboratorju tal-metodu mill-valur medju tal-ħames alikwoti ppreparati friski. Il-valur medju tal-ħames alikwoti ppreparati friski għandu jintuża bħala l-bażi għall-kalkolu tad-differenza perċentwali.

6. Irreġistra ż-żmien massimu aċċettabbli ta' ħżin u l-kundizzjonijiet ottimali tal-ħżin.";

(13) il-Punt 2.7 huwa emendat kif ġej:

(a) fil-punt 1, il-punt (b) huwa sostitwit b'dan li ġej:

"(b) Metodu 2: Investigazzjoni ta' materjal bjank iffortifikat fil-livell ta' konċentrazzjoni tal-STC magħżul inizjalment. F'dan il-livell ta' konċentrazzjoni għandhom jiġu analizzati 20 bjanki ffortifikati sabiex tkun żgurata bażi affidabbli għal din id-determinazzjoni. Jekk f'dan il-livell ta' konċentrazzjoni jibqgħu biss ≤ 5 % ta' riżultati konformi foloz', il-livell huwa ugwali għall-kapaċità ta' detezzjoni tal-metodu. Jekk jinkisbu > 5 % ta' riżultati konformi foloz, l-STC magħżul għandu jiżdied, u l-investigazzjoni għandha tiġi ripetuta biex tiġi vverifikata l-konformità mar-rekwiżit ta' ≤ 5 % ta' riżultati konformi foloz.";

(b) fil-punt 2, it-tieni paragrafu jitħassar;

(14) fil-punt 2.9, l-ewwel paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"L-irkupru assolut tal-metodu ma għandux għalfejn jiġi ddeterminat jekk standard intern, kalibrazzjoni tal-matriċi ffortifikata jew it-tnejn imsemmija jkunu disponibbli. Fil-każijiet l-oħra kollha, għandu jiġi ddeterminat l-irkupru assolut tal-metodu.";

(15) fil-punt 2.10, l-aħħar paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Il-koeffiċjent tal-varjazzjoni ma għandux ikun akbar mill-valuri elenkati fit-Tabella 2 ta' dan l-Anness għall-MF (standard normalizzat għall-IS).";

(16) fil-Kapitolu 3, it-tielet paragrafu huwa sostitwit b'dan li ġej:

"Matul l-analiżi ta' rutina, l-analiżi ta' materjali ta' referenza ċċertifikati (CRMs) hija l-għażla preferibbli li tipprovdi evidenza tal-prestazzjoni tal-metodu. Peress li s-CRMs li fihom l-analiti rilevanti fil-livelli ta' konċentrazzjoni meħtieġa rari jkunu disponibbli, jistgħu jintużaw ukoll materjali ta' referenza pprovduti u kkaratterizzati mill-EURLs jew minn laboratorji li għandhom akkreditazzjoni ISO/IEC 17043:2023 (********) bħala alternattiva. Bħala alternattiva oħra, jistgħu jintużaw materjali ta' referenza interni, li huma kkontrollati regolarment.

(********) ISO/IEC 17043:2023 Valutazzjoni tal-konformità — Rekwiżiti ġenerali għall-ittestjar tal-profiċjenza.".