

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2024/2052****2025/EES/54/27****frá 30. júlí 2024**

**um breytingu á framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 að því er varðar gildissvið hennar og tilteknar
nothæfisviðmiðanir fyrir greiningaraðferðir fyrir leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem eru notuð
fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/625 frá 15. mars 2017 um opinbert eftirlit og aðra opinbera starfsemi sem miðar að því að tryggja að lögum um matvæli og fóður og reglum um heilbrigði og velferð dýra, plöntuheilbrigði og plöntuverndarvörur sé beitt og um breytingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 999/2001, (EB) nr. 396/2005, (EB) nr. 1069/2009, (EB) nr. 1107/2009, (ESB) nr. 1151/2012, (ESB) nr. 652/2014, (ESB) 2016/429 og (ESB) 2016/2031, reglugerðum ráðsins (EB) nr. 1/2005 og (EB) nr. 1099/2009 og tilskipunum ráðsins 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB og 2008/120/EB og um niðurfellingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 854/2004 og (EB) nr. 882/2004, tilskipunum ráðsins 89/608/EBE, 89/662/EBE, 90/425/EBE, 91/496/EBE, 96/23/EB, 96/93/EB og 97/78/EB og ákvörðun ráðsins 92/438/EBE (reglugerð um opinbert eftirlit) ⁽¹⁾, einkum 6. mgr. 34. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2021/808 ⁽²⁾ er mælt fyrir um reglur um nothæfi greiningaraðferða fyrir leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem eru notuð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis, um túlkun niðurstaðna og um aðferðir sem skal nota við sýnatöku.
- 2) Framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 varðar m.a. nothæfisviðmiðanir fyrir greiningaraðferðir í tengslum við leifar af lyfjafræðilega virkum efnum í fóðri. Þó ætti að skýra nánar að sú framkvæmdarreglugerð varðar eingöngu aðferðir sem eru notaðar til að staðfesta fylgni við tilteknar reglur um að fastsetja reglufest gildi í fóðri sem falla undir landsbundnar eftirlitsáætlanir til margra ára á sviði leifa af lyfjafræðilega virkum efnum sem um getur í framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2022/1646 ⁽³⁾ og varðar ekki aðferðir sem eru notaðar til að staðfesta fylgni við reglur um víxlmengun af völdum efna með örverueyðandi virkni í utanmarkhópsfóðri sem um getur í framseldri reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2024/1229 ⁽⁴⁾. Breyta ætti gildissviði framkvæmdarreglugerðar (ESB) 2021/808 til samræmis við það.
- 3) Frá því að framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 var samþykkt hafa nokkrir alþjóðlegir staðlar verið uppfærðir. Til að tryggja að viðeigandi tilvísanir verði áfram réttar ætti að uppfæra þær til samræmis við það.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L, 2024/2052, 31.7.2024. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 123/2025 frá 13. júní 2025 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) og II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

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

(2) Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2021/808 frá 22. mars 2021 um nothæfi greiningaraðferða fyrir leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem eru notuð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis og um túlkun niðurstaðna, sem og um aðferðir sem skal nota við sýnatöku, og um niðurfellingu á ákvörðunum 2002/657/EB og 98/179/EB (Stjtið. ESB L 180, 21.5.2021, bls. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

(3) Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2022/1646 frá 23. september 2022 um samræmt, hagnýtt fyrirkomulag við framkvæmd opinbers eftirlits að því er varðar notkun á lyfjafræðilega virkum efnum sem eru leyfð sem dýralyf eða sem fôðurukefni ásamt bönnuðum eða óleyfilegum lyfjafræðilega virkum efnum og leifum af þeim, um sértækt innihald landsbundinna eftirlitsáætlana til margra ára og sértækar ráðstafanir vegna undirbúnings þeirra (Stjtið. ESB L 248, 26.9.2022, bls. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

(4) Framseld reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2024/1229 frá 20. febrúar 2024 um viðbætur við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/4 með því að fastsetja sérstök hámarksgildi fyrir víxlmengun af völdum efna með örverueyðandi virkni í utanmarkhópsfóðri og aðferðir til greiningar á þessum efnum í fóðri (Stjtið ESB L 2024/1229, 30.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

- 4) Til að tryggja að nothæfisviðmiðanir séu athugaðir með fullnægjandi hætti ætti að koma skýrt fram í framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 að skjalfesta ætti og greina öll frávik frá fastsettum tæknilegum viðmiðunum og geyma rekjanleg sönnunargögn. Þess vegna ætti að bæta þessari kröfur við almennu kröfurnar í greiningaraðferðunum.
- 5) Umbreytingartímabili fyrir tiltekin ákvæði sem mælt er fyrir um í 7. gr. framkvæmdarreglugerðar (ESB) 2021/808 er lokið. Af þessum sökum þykir rétt að breyta þeirri grein til samræmis við það.
- 6) Til að bæta læsileika almennra krafna varðandi staðfestingaraðferðir ætti að bæta tilteknum hlutum viðeigandi ákvæða í sérstakan undirkafla sem vísar í sértæka notkun á samhliða litskiljun.
- 7) Á grundvelli reynslunnar sem fengist hefur af framkvæmd framkvæmdarreglugerðar (ESB) 2021/808 getur frávíksstuðull við endurtekningarnákvæm skilyrði í tilteknum tilvikum ekki uppfyllt kröfurnar sem mælt er fyrir um að því er varðar samkvæmni og ætti því að breyta þessari kröfu til að taka tillit til endurtekningarnákvæmra skilyrða.
- 8) Samkvæmt nothæfiseiginleikum geta skimunaraðferðir verið af þremur mismunandi tegundum. Þótt eigindlegar og megindlegar aðferðir séu skilgreindar í framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 vantar skýringu á hálfmegindlegri skimunaraðferð. Þess vegna ætti að bæta skýringu á þessari tegund aðferðar við flokkun á greiningaraðferðum.
- 9) Kröfurnar um að gera nokkrar einstakar tilraunir fyrir hverja meiri háttar breytingu vísa sem stendur til traustleika. Þar eð einnig þarf að athuga aðra nothæfiseiginleika ef um er að ræða meiri háttar breytingu ætti að vísa í alla nauðsynlega nothæfiseiginleika og því ætti að breyta viðeigandi ákvæðum til samræmis við það.
- 10) Að því er varðar óleyfilegt lyfjafræðilega virkt efni er þess krafist að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA). Stundum er það hins vegar ekki raunhæft með góðu móti þar eð styrkurinn er of lágur frá greiningarlegu sjónarmiði og því er hægt að skipta styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lægsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunkturinn fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megí ná. Í sumum tilvikum getur lægsta kvarðaða gildið verið undir 0,5 sinnum viðmiðunarpunkturinn fyrir aðgerðir (RPA) og því ætti að bæta möguleika á fullgildingunni við þennan styrk í viðeigandi neðanmálgreinar.
- 11) Til að skýra heildarfjölda samhliða sýna sem þarf til að ákvarða endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu ætti að nefna þennan fjölda sérstaklega í viðeigandi undirflokkum.
- 12) Fullgilding greiningaraðferða getur farið fram samkvæmt öðrum líkönum með því að nota tilraunaáætlun. Sem stendur liggur fyrir alþjóðlegur staðall ISO/TS 23471:2022 og því ætti að bæta vísuninni í hann sem öðrum möguleika til útreikninga á eiginleikum aðferðarinnar.
- 13) Við ákvörðun á stöðugleika greiniefnis gerir jafntímaaðferð betri ákvörðun á hugsanlegum óstöðugleika greiniefnis mögulega sem og mat á viðeigandi geymslutímabilum. Þess vegna ætti að bæta þessari aðferð við möguleikana til ákvörðunar á stöðugleika greiniefnis.
- 14) Við framkvæmd framkvæmdarreglugerðar (ESB) 2021/808 leiddi aðferðin sem lýsir ákvörðun á stöðugleika greiniefnis í efnivið til mismunandi túlkana. Því er rétt að skýra þessa aðferð frekar, einkum þrepið við styrkingu greiniefnis og notkun á réttum hugtökum fyrir deiliskammta og skammta.
- 15) Sem stendur nær útreikningur á greiningargetu (CCβ) við skimun fyrir aðferð 2 fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafræðilega virk efni eingöngu yfir tilvik þar sem valinn markstyrkur skimunar veitir 5% eða færri niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur. Þess vegna ætti að bæta við ákvæði fyrir þau tilvik þar sem hlutfall niðurstaðna sem eru í falssamræmi við kröfur er hærra en 5%.

- 16) Að því er varðar skimunaraðferðir er eingöngu tilkynnt greiningargeta (CCβ) fyrir einstaka efnið. Þess vegna er viðbótarákvæðið fyrir summu greiningargetu (CCβ), sem er í ákvæðum fyrir útreikning á greiningargetu (CCβ), óþarft og ætti að fella það brott.
- 17) Þörfin á að ákvarða raunendurheimt aðferðarinnar fer eftir ótíltækileika innri staðals eða því hvort efniviðarstyrkt kvörðun er notuð eða ekki. Núverandi orðalag um að raunendurheimt aðferðarinnar skuli ákvörðuð ef enginn innri staðall eða engin efniviðarstyrkt kvörðun er notuð getur verið ruglandi þar eð hægt er að skilja það þannig að bæði tilvik komi fyrir saman þótt eingöngu annað af skilyrðunum tveimur nægi til að ákvarða raunendurheimt.
- 18) Að því er varðar hlutfallsleg áhrif efniviðar vísar gildi frávíksstuðuls sem stendur í tölulegt hámarkshlutfall án aðgreiningar massahlutfalls. Þar eð í töflu 2 í I. viðauka við framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 eru gefnir ólíkir viðunandi frávíksstuðlar með hliðsjón af ólíku massahlutfalli ætti viðunandi frávíksstuðull að vísa í gildi sem eru tilgreind í þeirri töflu.
- 19) Því ætti að breyta framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 til samræmis við það.
- 20) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um plöntur, dýr, matvæli og fæður.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 er breytt sem hér segir:

- 1) Í stað 1. gr. kemur eftirfarandi:

„1. gr.

Efni og gildissvið

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um reglur um greiningaraðferðir sem eru notaðar við sýnatöku og greiningar á rannsóknarstofu í tengslum við leifar af lyfjafræðilega virkum efnum innan ramma landbúndinna áætlana eins og þær eru skilgreindar í 3. gr. framkvæmdarreglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2022/1646 (*). Í henni er einnig mælt fyrir um reglur um túlkun á greiningarniðurstöðum úr þessum greiningum á rannsóknarstofu.

Þessi reglugerð gildir um opinbert eftirlit sem miðar að því að sannprófa hvort kröfur er varða tilvist leifa af lyfjafræðilega virkum efnum séu uppfylltar.

(*) Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2022/1646 frá 23. september 2022 um samræmt, hagnýtt fyrirkomulag við framkvæmd opinbers eftirlits að því er varðar notkun á lyfjafræðilega virkum efnum sem eru leyfð sem dýralyf eða sem fæðuaukefni ásamt bönnuðum eða óleyfilegum lyfjafræðilega virkum efnum og leifum af þeim, um sértækt innihald landsbundinna eftirlitsáætlana til margra ára og sértækar ráðstafanir vegna undirbúnings þeirra (Stjtið. ESB L 248, 26.9.2022, bls. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).“

- 2) Ákvæðum annarrar undirgreinar 2. gr. er breytt sem hér segir:

- a) Í stað 36. liðar kemur eftirfarandi:

„(36) „samanburðarnákvæmni“: samkvæmni við skilyrði þar sem mismunandi aðilar fá niðurstöður úr prófunum með sömu aðferð á sams konar prófunarefni á mismunandi rannsóknarstofum með mismunandi búnaði (*),

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

b) Í stað 47. liðar kemur eftirfarandi:

„(47) „einingar“: þær einingar sem lýst er í ISO 80000-1:2022 (*) og tilskipun ráðsins 80/181/EBE (*),

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

(**) Tilskipun ráðsins 80/181/EBE frá 20. desember 1979 um samræmingu laga aðildarríkjanna varðandi mælieiningar og um ógildingu tilskipunar 71/354/EBE (Stjtið. EB L 39, 15.2.1980, bls. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj>).“

3) Á eftir fyrstu undirgrein í 4. lið 3. gr. er annarri undirgrein bætt við, sem hér segir:

„Þegar frávik frá viðmiðunum sem fastsettar eru í töflum 1 og 2 í I. viðauka hafa komið í ljós við fullgildingu skal greina áhrif þessara frávika á niðurstöðu fullgildingar með skjalfestum og rekjanleikum hætti.“

4) Ákvæði þriðju málsgreinar 7. gr. falla brott.

5) Ákvæðum I. viðauka við framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 er breytt í samræmi við viðaukann við þessa reglugerð.

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 30. júlí 2024.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.

VIÐAUKI

Ákvæðum I. viðauka við framkvæmdarreglugerð (ESB) 2021/808 er breytt sem hér segir:

- 1) Í stað liðar 1.2.1. kemur eftirfarandi:

„1.2.1. *Almennar kröfur varðandi staðfestingaraðferðir*

Fyrir bönnuð eða óleyfileg efni skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CCα) vera eins lág og raunhæft er að ætlast til að megi ná. Fyrir bönnuð eða óleyfileg efni með fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir (RPA) samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/1871 skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CCα) vera jöfn og eða lægri en viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA).

Að því er varðar leyfð efni skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CCα) vera hærri en hámarksgildi leifa eða hámarksgildi en eins nálægt þeim og unnt er.

Einungis skal nota þær greiningaraðferðir til staðfestingar sem unnt er að sýna fram á, með skjalfestum, rekjanlegum hætti, að séu fullgiltar og sem eru með falssamræmishlutfall (höfnunarmistök)sem er 1% eða þar undir fyrir bönnuð eða óleyfileg efni eða 5% eða þar undir fyrir leyfð efni.

Staðfestingaraðferðir skulu veita upplýsingar um byggingarlega efnasamsetningu greiniefnisins. Af þessum sökum henta staðfestingaraðferðir, sem byggja eingöngu á litskiljunargreiningu án þess að nota massagreiningu, ekki til notkunar sem staðfestingaraðferðir einar og sér fyrir bönnuð eða óleyfileg lyfjafræðilega virk efni. Ef um er að ræða að massagreining hentar ekki fyrir leyfð efni er hægt að nota aðrar aðferðir, s.s. háþrýstivökvaskiljun með díóðufjölnefna eða háþrýstivökvaskiljun með flúrskinsgreiningu eða samsetningu þeirra.

Ef þess er krafist samkvæmt staðfestingaraðferðinni skal bæta hentugum innri staðli við sýnishlutann við upphaf útdráttar. Annaðhvort skal nota stöðug samsætumerkt form greiniefnisins sem eru sérlega heppileg fyrir massagreiningu eða hliðstæð efnasambönd með náskylda byggingu og greiniefnið, með hliðsjón af tiltækileika.“

- 2) Lið 1.2.1a. er bætt við milli liðanna 1.2.1. og 1.2.2.:

„1.2.1a. *Sértæk notkun samhliða litskiljunar þegar enginn innri staðall er tiltækur*

Ef ekki er hægt að nota hentugan innri staðal skal helst staðfesta sanngreiningu greiniefnisins með samhliða litskiljun (*). Í því tilviki skal aðeins ná einu toppgildi og aukin topphæð (eða flatarmál) jafngilda magni viðbætta greiniefnisins. Ef þetta er ekki mögulegt skal nota paraða eða styrkta efniviðarstaðla.

(*) Samhliða litskiljun er aðferð þar sem sýnisútdrætti er skipt í tvo hluta áður en litskiljun eða litskiljanir eru gerðar. Litskiljun er gerð á fyrri hlutanum óbreyttum. Staðlaða greiniefninu sem á að mæla er blandað saman við seinni hlutann. Síðan er einnig gerð litskiljun á þeirri blöndu. Magn viðbættis, staðlaðs greiniefnis verður að vera svipað og áætlað magn greiniefnis í útdrættinum. Samhliða litskiljun er notuð til að bæta sanngreiningu á greiniefni þegar litskiljunaraðferðir eru notaðar, einkum þegar ekki er hægt að nota hentugan innri staðal.“

- 3) Í stað málslíðar á eftir töflu 2 í lið 1.2.2.2. kemur eftirfarandi:

„Við greiningar sem gerðar eru við endurtekningarnákvæm skilyrði er frávíksstuðull við endurtekningarnákvæm skilyrði að jafnaði undir tveimur þriðju hlutum af þeim gildum sem eru tilgreind í töflu 2 og skal vera undir eða jafn frávíksstuðlinum við samanburðarnákvæm skilyrði.“

- 4) Í stað liðar 1.2.3. kemur eftirfarandi:

„1.2.3. Kröfur varðandi aðskilnað með litskiljun

1.2.3.1. Ásættanlegur lágmarksrástími

Fyrir vökvaskiljun (LC) eða gasgreiningu (GC) skal ásættanlegur lágmarksrástími fyrir greiniefnið eða greiniefnin sem verið er að rannsaka vera tvöfaldur sá rástími sem samsvarar holrýminu í súlunni.

1.2.3.2. Rástími fyrir greiniefnið í útdrætti

Rástími greiniefnisins í útdrættinum skal samsvara rástíma kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals eða styrkts efniviðarstaðals með vikmörk sem nema $\pm 0,1$ mínútu. Fyrir hraða litskiljun, þar sem rástíminn er undir 2 mínútum, eru frávik sem nema minna en 5% af rástímanum viðunandi.

1.2.3.3. Rástími ef um er að ræða notkun innri staðals

Ef innri staðall er notaður skal hlutfallið milli rástíma greiniefnisins í litskiljun og innri staðalsins, þ.e. hlutfallslegur rástími greiniefnisins, samsvara rástíma kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals eða styrkts efniviðarstaðals, með hámarkfrávik sem nemur 0,5% fyrir gasgreiningu og 1% fyrir vökvaskiljun að því er varðar aðferðir sem eru fullgiltar frá og með gildistökudegi þessarar reglugerðar.“

- 5) Í stað töflu 5 í lið 2.1. kemur eftirfarandi:

„Tafla 5

Flokkun greiningaraðferða eftir nothæfiseiginleikum sem ákvarða þarf

Aðferð	Staðfesting		Skimun		
	Eigindleg	Megindleg	Eigindleg	Hálfmegindleg (°)	Megindleg
Efni	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Sanngreining í samræmi við 1.2.	x	x			
Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α)	x	x			
Greiningargeta (CC β)	—		x	x	x
Réttleiki		x			x
Samkvæmni		x		(x)	x
Hlutfallsleg áhrif efniviðar/raunendurheimt (*)		x			x
Valvísi/sérhæfni		x	x	x	x
Stöðugleiki (#)		x	x	x	x
Traustleiki		x	x	x	x

-
- x: Skyld er að sanna með fullgildingu að kröfurnar varðandi nothæfiseiginleika séu uppfylltar.
- (x) Fyrir hálfmegindlegar skimunaraðferðir þarf ekki að uppfylla kröfurnar um samkvæmni í kafla 1.2.2.2. Þó skal ákvarða samkvæmni til að sanna hentugleika aðferðarinnar til að komast hjá niðurstöðum sem eru í falssamræmi við kröfur.
- A: Bönnuð eða óleyfileg efni
- B: Leyfð efni
- (⁺) Hálfmegindleg skimunaraðferð er skimunaraðferð sem gefur megindlegar niðurstöður en uppfyllir ekki kröfur um samkvæmni sem tilgreindar eru í töflu 2 í I. viðauka við þessa reglugerð.
- (*) Það skiptir máli fyrir massagreiningaraðferðir (MS) að sannað sé með fullgildingu að kröfurnar varðandi nothæfiseiginleika séu uppfylltar. Ákvarða skal hlutfallsleg áhrif efniviðar í aðferðinni ef þessi áhrif voru ekki metin í fullgildingaraðferðinni. Ákvarða skal raunendurheimt aðferðarinnar ef enginn innri staðall eða engin efniviðarstyrkt kvörðun er notuð.
- ([#]) Ef stöðugleikagögn fyrir greiniefni í efniviði eru tiltæk úr birtum vísindaskrifum eða frá annarri rannsóknarstofu þarf ekki að ákvarða þessi gögn aftur hjá viðkomandi rannsóknarstofu. Tilvísun til tiltækra stöðugleikagagna fyrir greiniefni í lausn er þó einungis ásættanleg ef skilyrðin eru þau sömu.“
-

6) Í stað liðar 2.2.1. kemur eftirfarandi:

„2.2.1. *Hefðbundin fullgilding*

Útreikningur á breytum í samræmi við hefðbundnar aðferðir krefst þess að nokkrar einstakar tilraunir séu gerðar (sbr. töflu 5 í þessum viðauka). Að því er varðar meiri háttar breytingar þarf að sannprófa áframhaldandi gildi nothæfiseiginleika. Ef fjölgreiningnaaðferðir eru notaðar er hægt að greina nokkur greiniefni í einu að því tilskildu að búið sé að útiloka truflanir sem mögulega skipta máli. Hægt er að ákvarða nokkra nothæfiseiginleika á svipaðan hátt. Til að lágmarka vinnuálagið er því ráðlagt að sameina tilraunir eins mikið og unnt er (t.d. endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu með sérhæfni, greiningu blanksýna til að ákvarða ákvörðunarmörk við staðfestingu og til að prófa sérhæfni).“

7) Í stað a-lið 1 liðar í lið 2.2.1.2. kemur eftirfarandi:

„a) 0,5 (**), 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða

(**) Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar óleyfilegt lyfjafræðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) er hægt að skipta styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lágsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megí ná eða fyrir lágsta kvarðaða gildi (LCL), ef það er lægra en 0,5 sinnum viðmiðunarpunkturinn fyrir aðgerðir (RPA).“

8) Lið 2.2.1.3. er breytt sem hér segir:

a) Í stað a-liðar í 1. lið kemur eftirfarandi:

„a) 0,5 (***), 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða

(***) Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar óleyfilegt lyfjafræðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) er hægt að skipta styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lágsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megí ná eða fyrir lágsta kvarðaða gildi (LCL), ef það er lægra en 0,5 sinnum viðmiðunarpunkturinn fyrir aðgerðir (RPA).“

b) Í stað 6. liðar kemur eftirfarandi:

„6. Þessi þrep skulu endurtekin a.m.k. tvisvar í viðbót fyrir að lágmarki 18 samhliða sýni í heild fyrir hvert gildi.“

9) Lið 2.2.1.4. er breytt sem hér segir:

a) Í stað a-liðar í 1. lið kemur eftirfarandi:

„a) 0,5 (****), 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða

(****) Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar óleyfilegt lyfjafræðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) er hægt að skipta styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lágsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megna ná eða fyrir lágsta kvarðaða gildi (LCL), ef það er lægra en 0,5 sinnum viðmiðunarpunkturinn fyrir aðgerðir (RPA).“

b) Í stað 5. liðar kemur eftirfarandi:

„5. Þessi þrep skulu endurtekin a.m.k. tvisvar sinnum til viðbótar (fyrir að lágmarki 18 samhlíða sýni í heild fyrir hvert gildi) með mismunandi lotum af blankefni, af mismunandi aðilum og við eins ólíkar umhverfisaðstæður og unnt er, t.d. mismunandi lotur af prófefni, leysum, mismunandi stofuhiti, mismunandi tæki eða breytingar á öðrum breytum.“

10) Í stað málsliðar á eftir töflu 6 í lið 2.2.2. kemur eftirfarandi:

„Eiginleikar aðferðarinnar skulu reiknaðir út eins og lýst er í Jülicher et al. (*****) eða í 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 Experimental designs for evaluation of uncertainty – Use of factorial designs for determining uncertainty functions.“

11) Í stað þriðju málsgreinar í lið 2.5 kemur eftirfarandi:

„Ef tilskilin stöðugleikagögn eru ekki tiltæk ætti að nota eftirfarandi aðferðir. Auk þess gerir notkun jafntímaaðferðar (*****) með geymsluhitafyrirkomulagi sem er svipað því í töflu 7 í þessum viðauka það kleift að ákvarða hugsanlegan óstöðugleika greiniefnis og einnig að áætla viðeigandi geymslutímabil og má einnig nota.

(*****) 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) Í stað liðar 2.5.2. kemur eftirfarandi:

„2.5.2. Ákvörðun á stöðugleika greiniefnis eða greiniefna í efniviði

1. Nota skal náttúruleg sýni þegar mögulegt er. Ef enginn náttúrulegur efniviður er tiltækur skal nota blankefnivið sem er styrktur með greiniefninu.
2. Ef viðkomandi náttúrulegur efniviður er tiltækur skal gera hann einsleitan, helst meðan efniviðurinn er ennþá nýr. Efniviðnum skal skipt í fimm skammta og greina einn deiliskammt úr hverjum skammti.
3. Ef enginn náttúrulegur efniviður er tiltækur skal taka blankefnivið og gera hann einsleitan. Efniviðnum skal skipt í fimm skammta. Hver skammtur skal styrktur með greiniefninu, u.þ.b. við styrkinn sem mælingar miðast við, sem ætti helst að vera tilreitt í litlu magni af vatnslausn. Greina skal án tafar einn deiliskammt úr hverjum skammti.

4. Geyma skal skammtana (undirsýnin) af einsleitum náttúrulegum efnivið eða styrktum blankefnivið við hitastig sem endurspeglar geymsluskilyrði sem voru fastsett á rannsóknarstofu fyrir tiltekna samsetningu greiniefnis/efniviðar og ákvarða styrkleika greiniefnisins eftir geymslu til skamms, meðallangs og langs tíma (a.m.k. meðan sýnið er venjulega geymt á rannsóknarstofunni).
 5. Meðalgildi fimm deiliskammta úr einum skammti sem var geymdur skal ekki víkja meira frá meðalgildi fimm nýtilreiddra deiliskammta en sem nemur samanburðarnákvæmni aðferðarinnar innan rannsóknarstofunnar. Nota skal meðalgildi nýtilreiddu deiliskammtanna fimm sem grunn til að reikna út mismuninn í hundraðshlutum.
 6. Skrá skal viðunandi hámarksgeymslutíma og ákjósanlegustu geymsluskilyrðin.“
- 13) Lið 2.7. er breytt sem hér segir:
- a) Í stað b-liðar 1. liðar kemur eftirfarandi:

„b) Aðferð 2: Rannsókn á styrktu blankefni við styrkleika sem eru við upphaflega valinn markstyrk skimunar (STC). Greina skal 20 styrkt blanksýni fyrir þennan styrkleika til að tryggja áreiðanlegan grunn fyrir þessa ákvörðun. Ef einungis $\leq 5\%$ niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur eru eftir við þennan styrkleika jafngildir styrkurinn greiningargetu aðferðarinnar. Ef $> 5\%$ niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur fást skal hækka valinn markstyrk skimunar og endurtaka rannsóknina til að staðfesta að krafan um $\leq 5\%$ niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur sé uppfyllt.“
 - b) Önnur málsgrein 2. liðar fellur brott.
- 14) Í stað fyrstu málsgreinar í lið 2.9 kemur eftirfarandi:
- „Ekki þarf að ákvarða raunendurheimt aðferðarinnar ef innri staðall, efniviðarstyrkt kvörðun eða hvort tveggja er tiltækt. Í öllum öðrum tilvikum skal ákvarða raunendurheimt aðferðarinnar.“
- 15) Í stað síðustu málsgreinar í lið 2.10 kemur eftirfarandi:
- „Frávíksstuðullinn skal ekki vera stærri en gildin sem eru tilgreind í töflu 2 í þessum viðauka fyrir efniviðarstuðullinn (staðall staðlaður fyrir IS).“
- 16) Í stað þriðju málsgreinar í 3. kafla kemur eftirfarandi:
- „Við venjubundna greiningu er greining vottaðra viðmiðunarefna ákjósanlegasti valkosturinn til að veita sannanir fyrir nothæfi aðferðarinnar. Þar eð vottuð viðmiðunarefni sem innihalda viðkomandi greiniefni í tilskildum styrkleikum eru sjaldan tiltæk má einnig nota viðmiðunarefni í staðinn sem koma frá og eru skilgreind af tilvísunarrannsóknarstofum ESB eða rannsóknarstofum sem hafa hlotið faggildingu samkvæmt ISO/IEC 17043:2023 (*****). Sem annan staðgöngukost má nota innri viðmiðunarefni sem sæta reglulegu eftirliti.

(*****) ISO/IEC 17043:2023 Samræmismat - Almennar kröfur um frammistöðumat.“