

ЕВРОПЕЙСКО СПОРАЗУМЕНИЕ ЗА ОБМЕН НА РЕАКТИВИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЪКАННИ ГРУПИ

ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ НА СЪВЕТА НА ЕВРОПА, ПОДПИСАЛИ
НАСТОЯЩОТО СПОРАЗУМЕНИЕ,

като имат предвид, че реактивите за определяне на тъканни групи не се намират в неограничени количества;

като имат предвид, че е желателно, в духа на европейска солидарност, държавите-членки взаимно да се подпомагат при доставката на тези реактиви за определяне на тъканни групи, когато такава потребност възникне;

като има предвид, че такава взаимна помощ е възможна само ако естеството и употребата на такива реактиви за определяне на тъканни групи са обект на правила, които са изработени съвместно от държавите-членки, и ако се осигурят необходимите механизми за внос и освобождаване от мита;

СЕ ДОГОВОРИХА ЗА СЛЕДНОТО:

Член 1

1. За целите на настоящото Споразумение терминът "реактиви за определяне на тъканни групи" се отнася до реактиви от човешки, животински, растителен и друг произход, използвани за определяне на тъканни групи.

2. Разпоредбите на членове 2 до 6 от настоящото Споразумение са валидни и за клетки с известен антигенен състав, които се използват за изследване на реактиви за определяне на тъканни групи.

Член 2

При условие че имат достатъчно наличности за собствени нужди, договарящите се страни се задължават да предоставят реактиви за определяне на тъканни групи на други страни, които се нуждаят от тях и да начисляват само разходите за събиране, обработка и транспорт на такива вещества, както и разходите за тяхното закупуване, ако има такива.

Член 3

Реактиви за определяне на тъканни групи се предоставят на другите договарящи се страни при условие че от тях не се извлича печалба, и че те ще се използват единствено за медицински и научни, т.е. нетърговски цели и ще се доставят само на лаборатории, определени от съответните правителства в съответствие с член 6 от настоящото Споразумение.

Член 4

1. Договарящите се страни гарантират спазването на разпоредбите, предвидени в Протокола към настоящото Споразумение.
2. Те се съобразяват и с всички правила, към които са се присъединили, с оглед на международната стандартизация в тази област.
3. Всички пратки с реактиви за определяне на тъканни групи се придружават от сертификат, удостоверяващ, че те са били приготвени в съответствие със спецификациите в Протокола. Този сертификат трябва да следва модела, даден в приложението към Протокола.
4. Протоколът и приложението към него съставляват административен механизъм и могат да се изменят или допълват от правителствата на страните по настоящото Споразумение.

Член 5

1. Договарящите се страни трябва да предприемат всички необходими мерки за освобождаване от всички вносни мита на реактиви за определяне на тъканни групи, предоставени на тяхно разположение от другите страни.
2. Те трябва да предприемат и всички необходими мерки, за да осигурят спешната доставка на тези вещества, по най-прекия път, до получателите, упоменати в член 3 от настоящото Споразумение.

Член 6

Договарящите се страни предоставят една на друга, чрез Генералния секретар на Съвета на Европа, списък на националните и/или регионални еталонни лаборатории, упълномощени да издават сертификати, както се предвижда в член 4 от Споразумението, и да разпространяват внесени реактиви за определяне на тъканни групи.

Член 7

1. Настоящото Споразумение е отворено за подпис от държавите-членки на Съвета на Европа, които могат да станат страни по него или чрез
 - а) подпис без резерви по отношение за ратификация или приемане, или
 - б) подпис с резерви по отношение за ратификация или приемане, последвано от ратификация или приемане.
2. Инструментите за ратификация или приемане се депозират при Генералния секретар на Съвета на Европа.

Член 8

1. Настоящото Споразумение влиза в сила един месец след датата, на която три държави-членки на Съвета са станали страни по Споразумението, в съответствие с разпоредбите на член 7.
2. Що се отнася до всяка държава-членка, която ще подпише Споразумението впоследствие без резерви по отношение за ратификация или приемане или страна, която

ще го ратифицира или приеме, Споразумението влиза в сила един месец след датата на подписването му или след датата на депозиране на инструмента за ратификация или приемане.

Член 9

1. След влизане в сила на настоящото Споразумение, Комитетът на министрите на Съвета на Европа може да покани всяка държава, която не е член, да се присъедини към него.
2. Присъединяването става чрез депозиране при Генералния секретар на Съвета на Европа на инструмент за присъединяване, който влиза в сила един месец след датата на депозирането му.

Член 10

1. Всяка договаряща се страна може, в момента на подписване или при депозиране на инструмента за ратификация, одобрение или присъединяване, да определи територия или територии, за които се прилага настоящото Споразумение.
2. Всяка договаряща се страна може, при депозиране на инструмента за ратификация, приемане или присъединяване или на по-късна дата, чрез декларация, адресирана до Генералния секретар на Съвета на Европа, да разшири действието на настоящото Споразумение до друга територия или територии, определени в декларацията, и за чиито международни отношения тя отговаря, или от името на която тя е упълномощена да поема постановява.
3. Всяка декларация, направена в съответствие с предходния параграф, може, по отношение на всяка територия, упомената в такава декларация, да бъде оттеглена в съответствие с процедурата, регламентирана в член 11 от настоящото споразумение.

Член 11

1. Всяка договаряща се страна, дотолкова, доколкото това я касае, денонсира настоящото споразумение посредством нотификация, адресирана до Генералния секретар на Съвета на Европа.
2. Денонсирането влиза в действие шест месеца след датата на получаване на такава нотификация от Генералния секретар.

Член 12

Генералният секретар на Съвета на Европа нотифицира държавите-членки на Съвета и всяка държава, която се е присъединила към настоящото Споразумение, относно:

- а) всеки подпис без резерва по отношение на ратификация или приемане;
- б) всеки подпис с резерва по отношение на ратификация или приемане;
- в) депозирането на инструмент за ратификация или приемане;
- г) всяка дата на влизане в сила на настоящото Споразумение в съответствие с член 8 от него;

д) всяка получена декларация в съответствие с разпоредбите на параграфи 2 и 3 от член 10;

е) всяка нотификация, получена в съответствие с разпоредбите на член 11, и датата, от която денонсирането влиза в действие.

ж) всяко изменение към Протокола и приложението към него съгласно условията на член 4, параграф 4 от настоящото Споразумение.

В потвърждение на което долуподписаните, надлежно упълномощени да направят това, подписаха настоящото Споразумение.

Съставено в Страсбург на 17 септември 1974 г. на френски и английски език, като и двата текста са с еднаква сила, в едно-единствено копие, което остава депозирано в архивите на Съвета на Европа. Генералният секретар на Съвета на Европа изпраща заверени копия на всички подписали и присъединили се държави.

ПРОТОКОЛ КЪМ СПОРАЗУМЕНИЕТО

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

1. Специфичност

А. Реактиви за определяне на тъканни групи, които се използват при цитотоксични техники за лимфоцити.

Тези реактиви, когато се използват в съответствие с техниките, препоръчани от производителя, трябва да реагират с всички лимфоцити, за които е известно, че съдържат антигена (антигените), съответстващи на специфичността (специфичностите), упоменати на етикета. Те не трябва да реагират с клетки, за които е известно, че не съдържат този антиген (тези антигени).

Когато реактивите се използват в съответствие с техниките, препоръчани от производителя не трябва да има следи от намеса на серологични явления, такива като:

а) прозонов ефект;

б) антидобавъчен ефект.

Б. Реактиви за определяне на тъканни групи, които се използват при техники за фиксация на добавки за тромбоцити.

Тези реактиви, когато се използват в съответствие с техниките, препоръчани от производителя, трябва да дават фиксация на добавките с всички тромбоцити, за които е известно, че съдържат антигена (антигените), съответстващ на специфичността (специфичностите), упомената на етикета. Те не трябва да дават фиксация на добавките за тромбоцити, за които е известно, че не съдържат този антиген (тези антигени).

Когато реактивите се използват в съответствие с препоръчаните техники на производителя не трябва да има следи от намесата на серологични явления, такива като:

а) прозонов ефект;

б) антидобавъчен ефект.

2. Ефективност

А. Реактиви за определяне на тъканни групи, които се използват при цитотоксични техники за лимфоцити

Титърът на такъв реактив се определя, като се направят последователни двойни разреждания на изследвания реактив в неактивиран АВ серум от донор, който е отрицателен по отношение на антигена (антигените), съответстващ на антиялото (антителата) в реактива, който също не трябва да е бил имунизиран срещу тъканни антигени чрез трансфузия, бременност или други средства. След това всеки разтвор се изпитва с лимфоцити, за които е известно, че съдържат съответния антиген (антигени) в реактива, като се използват техниките, препоръчани от производителя. Титърът е реципрочното число на числото, представляващо най-голямото разреждане на серума, при

което възниква значителна положителна реакция, като разреждането се изчислява без включване на обема на клетъчна суспензия или всяка друга добавка в общия обем.

Б. Реактиви за определяне на тъканни групи, които се използват при техники за фиксация на добавки за тромбоцити.

Титърът на такъв реактив се определя като се направят последователни двойни разреждания на изследвания реактив в 10 % неактивиран АВ серум във вероналов буфер. След това всеки серум се изпитва с тромбоцити, за които е известно, че съдържат антиген, съответстващ на антителата в реактива, като се използват техниките, препоръчани от производителя. Титърът е реципрочното число на числото, представляващо най-голямото разреждане на серума, при което възниква значителна положителна реакция, като разреждането се изчислява без включване на обема на клетъчната суспензия или всяка друга добавка в общия обем.

Допълнителни разпоредби за реактиви за определяне на тъканни групи, които се използват при цитотоксичните техники за лимфоцити, както и за реактиви, които се използват при техниката на фиксация на добавките за тромбоцити:

3. Съхранение

Реактиви за определяне на тъканни групи могат да се съхраняват в течно или в изсушено състояние. Течните реактиви трябва да се съхраняват при температура не повече от -70°C , изсушените реактиви при температура не повече от $+4^{\circ}\text{C}$.

Размразяването и повторното замразяване на реактивите през периода на съхранение трябва да се избягва максимално възможно.

Изсушените реактиви трябва да се съхраняват в атмосфера от инертен газ или във вакуум в опаковката, в която са били изсушени и в която трябва да са затворени така, че да се изключи влагата. Изсушеният реактив не трябва да загуби повече от 0,5 % от теглото си, когато се изпитва чрез допълнително изсушаване върху двуфосфорен петоокис при налягане, което не превишава 0,02 mm живачен стълб за 24 часа.

Реактивите трябва да се приготвят, като се вземат предпазни мерки за стерилност, и трябва да бъдат без бактериално замърсяване. За да предотврати развитието на бактерии, производителят може да реши, че към реактива трябва да се добави антисептично средство и/или антибиотик. При такива случаи реактивът все пак трябва да удовлетворява изискванията за специфичност и ефективност при наличието на добавеното вещество.

Горното е валидно и за всички други добавки, например антикоагуланти. Реактивите, след размразяване или след възстановяването, трябва да са прозрачни и не трябва да съдържат утайка, гел или видими частици.

4. Устойчивост и краен срок за използване

Всеки реактив, когато се съхранява при подходящите условия на съхранение, трябва да запази характерните свойства най-малко за период от една година.

Крайният срок за използване на един реактив в течно състояние, посочен на етикета, не трябва да бъде повече от една година от датата на последния задоволителен тест за

ефективност. Крайният срок за използване може да се удължи за още периоди от по една година чрез повторение на тестовете за ефективност.

Крайният срок за използване на реактивите в изсушен вид, посочен на етикета, трябва да бъде в съответствие с доказателства, получени от опити относно устойчивостта.

5. Подготовка и обем по образец

Реактивите за определяне на тъканни групи трябва да бъдат така дозирани и в такива обеми, че реактивът от една опаковка да е достатъчен за провеждане на тестове с положителни и отрицателни контролни кръвни телца в допълнение към провеждане на тестове с неизвестните кръвни телца.

Обемът в една опаковка трябва да бъде такъв, че съдържанието да може да се използва, ако е необходимо, за провеждане на подходящи тестове за ефективност, както е описано в настоящия Протокол.

6. Протоколи и образци

Трябва да се съставят писмени протоколи от лабораторията производител на всички етапи от производството и контрола на реактиви за определяне на кръвни групи. Подходящи образци от всички излезли реактиви трябва да се задържат в лабораторията докато може в разумни граници да се приеме, че партидата повече не е в употреба.

7. Транспорт

Замразени реактиви трябва да бъдат транспортирани по такъв начин, че да останат замразени до пристигането си. Трябва да се внимава реактивите да се защитят, за да не станат неефективни чрез навлизане на въглероден двуокис. Изсушените реактиви могат да се транспортират при температури на околната среда.

8. Етикети, листовки и сертификати

Два етикета, един отпечатан на английски език и един на френски език, изписани с черно върху бяла хартия трябва да бъдат залепени на всяка опаковка за крайна употреба и трябва да съдържат:

- а) име и адрес на производителя;
- б) име на реактива, така както е записано в заглавието на съответната спецификация;
- в) името и количеството антисептично средство и/или антибиотика, ако има такива, или указание за отсъствието им;
- г) обема, или ако реактивът е изсушен, обема и състава на течността, необходима за възстановяването;
- д) краен срок за използване;
- е) номера на партидата;
- ж) условията за съхранение;

з) резултати от теста за НВ-Аg.

По-нататък тези етикети или етикетите върху картонената опаковка, в която са опаковани няколко опаковки за крайна употреба или листовката, придружаваща опаковките трябва да съдържат следната информация:

а) пълно име и адрес на производителя;

б) име на реактива, така както е записано в заглавието на съответната спецификация;

в) обема, или ако реактивът е изсушен, обема и състава на течността, необходима за възстановяването;

г) дата на последния тест за ефективност;

д) краен срок за използване (ако има такъв);

е) номер на партидата;

ж) подходящо описание на метода на използване, препоръчан от производителя;

з) условия на съхранение на неотворените ампули и предпазни мерки, които трябва да се предприемат след отварянето;

и) точен състав, включително атисептични средства и/или антибиотик, ако има такъв;

й) указание дали продуктът съдържа или не съдържа материал от човешки произход.

Всяка пратка трябва да бъде придружавана от сертификат, така както е предвидено в член 4 от Споразумението и приложението към настоящия Протокол. Примери за етикети и листовка са приложени към настоящия протокол.

СПЕЦИАЛНИ РАЗПОРЕДБИ¹

¹ Попълва се по силата на член 4, параграф 4 от Европейското споразумение за обмен на реактиви за определяне на тъканни групи.

ПРИМЕР ЗА ЕТИКЕТ

СЪВЕТ НА ЕВРОПА

Европейско споразумение за обмен на реактиви за определяне на тъканни групи

1. Име и адрес на производителя.
2. Реактив за определяне на тъканни групи анти HL-A
3. 1 ml или
да се възстановява с 1 ml дестилирана вода.
4. Дата на последния тест за ефективност.
5. Краен срок за използване.
6. Номер на партидата.
7. Техника, която трябва да се използва: NIH лимфоцитотоксичност.
8. Да се съхранява при (температура и т.н.).
9. Състав.
10. Реактивът съдържа човешки серум.

Този етикет трябва да бъде залепен на опаковката, съдържаща няколко опаковки за крайна употреба.

ПРИМЕР ЗА ЛИСТОВКА

СЪВЕТ НА ЕВРОПА

Европейско споразумение за обмен на реактиви за определяне на тъканни групи

1. Национална еталонна лаборатория за определяне на тъканни групи,

1, Main Street Metropolis, Westland

2. Реактив за определяне на тъканни групи анти HL-A

3. Добавя се N_3Na 0,1 g % разтвор.

4. 1 ml или

да се възстановява с 1 ml дестилирана вода.

5. Краен срок за използване 5 декември 1975 г.

6. Номер на партидата № 7257.

7. Да се съхранява при $-70^{\circ}C$.

9. Резултат от теста за HB-Ag: отрицателен.

Листовката трябва да бъде прикрепена към всяка опаковка за крайна употреба.

