****

**Serija pogodb Sveta Evrope - št. 84 + št. 89**

**Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv**

(Uradni list RS, št. 78/2000 z dne 1. 9. 2000)

 Države članice Sveta Evrope, podpisnice tega sporazuma, so se

glede na to, da reagenti za tipizacijo tkiv niso na voljo v neomejenih količinah,

glede na to, da je nadvse zaželeno, da si države v duhu evropske solidarnosti med seboj pomagajo pri oskrbi z reagenti za tipizacijo tkiv, če se pokaže potreba po njih,

glede na to, da je taka medsebojna pomoč možna le, če glede lastnosti in uporabe  reagentov za tipizacijo tkiv veljajo pravila, ki jih skupaj določijo države članice, in če se pri uvozu odobrijo ustrezne olajšave in oprostitve,

sporazumele o naslednjem:

**1. člen**

1. V tem sporazumu se izraz "reagenti za tipizacijo tkiv" nanaša na reagente človeškega, živalskega, rastlinskega in drugega izvora, ki se uporabljajo za tipizacijo tkiv.

2. Določbe 2. do 6. člena tega sporazuma se uporabljajo tudi za celice z znanimi antigeni, ki so namenjene raziskovanju reagentov za tipizacijo tkiv.

**2. člen**

Pogodbenice se zavezujejo, da dajo reagente za tipizacijo tkiv na voljo drugim pogodbenicam, ki jih potrebujejo, če imajo dovolj zalog za lastne potrebe, in da zaračunajo le stroške zbiranja, predelave in prevoza teh snovi ter morebitne stroške njihovega nakupa.

**3. člen**

Reagenti za tipizacijo tkiv se dajo drugim pogodbenicam na voljo pod pogojem, da z njimi ne ustvarjajo dobička, da jih uporabljajo izključno v medicinske in znanstvene,

t. j. nekomercialne namene, in da jih dobavljajo le laboratorijem, ki so jih določile njihove vlade v skladu s 6. členom tega sporazuma.

**4. člen**

1. Pogodbenice potrjujejo, da upoštevajo določbe protokola k temu sporazumu.

2. Izpolnjujejo tudi pravila, ki so jih sprejele glede na mednarodno standardizacijo na tem področju.

3. Vsem pošiljkam reagentov za tipizacijo tkiv mora biti priložen certifikat, ki potrjuje, da so bili pripravljeni v skladu s specifikacijami v protokolu. Ta certifikat je narejen po vzorcu iz priloge k protokolu.

4. Protokol in njegova priloga sta upravni dogovor, zato ju lahko vlade pogodbenic tega sporazuma spremenijo ali dopolnijo.

**5. člen**

1. Pogodbenice ukrenejo vse potrebno, da so reagenti za tipizacijo tkiv, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oproščeni vseh uvoznih dajatev.

2. Prav tako ukrenejo vse potrebno, da omogočijo hitro dobavo teh snovi po najkrajši poti prejemnikom, omenjenim v 3. členu tega sporazuma.

**6. člen**

Pogodbenice si po generalnem sekretarju Sveta Evrope pošljejo seznam državnih in/ali območnih referenčnih laboratorijev, ki so pooblaščeni za izdajo certifikatov, določenih v 4. členu tega sporazuma, in za distribucijo uvoženih reagentov za tipizacijo tkiv.

**7. člen**

1. Ta sporazum je na voljo za podpis državam članicam Sveta Evrope, ki lahko postanejo njegove pogodbenice s:

a) podpisom brez pridržka glede ratifikacije ali sprejetja ali

b) podpisom s pridržkom glede ratifikacije ali sprejetja, ki mu sledi ratifikacija ali sprejetje.

2. Listine o ratifikaciji ali sprejetju se deponirajo pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

**8. člen**

1. Ta sporazum začne veljati en mesec po dnevu, ko tri članice Sveta v skladu z določbami 7. člena tega sporazuma postanejo pogodbenice sporazuma.

2. Za vsako državo članico, ki pozneje podpiše sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali sprejetja ali ki ga ratificira ali sprejme, začne sporazum veljati en mesec po dnevu podpisa ali deponiranja listine o ratifikaciji ali sprejetju.

**9. čle**

1. Odbor ministrov Sveta Evrope lahko po začetku veljavnosti tega sporazuma povabi katero koli državo nečlanico, da pristopi k temu sporazumu.

2. Pristop začne veljati en mesec po dnevu deponiranja listine o pristopu pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

**10. člen**

1. Pogodbenica lahko ob podpisu ali deponiranju svoje listine o ratifikaciji, sprejetju ali pristopu določi ozemlje ali ozemlja, za katera se ta sporazum uporablja.

2. Pogodbenica lahko ob deponiranju svoje listine o ratifikaciji, sprejetju ali pristopu ali kadar koli pozneje z izjavo generalnemu sekretarju Sveta Evrope razširi uporabo tega sporazuma na vsako drugo ozemlje ali ozemlja, navedena v izjavi, za katerih mednarodne odnose je odgovorna ali v imenu katerih je pooblaščena za odločanje.

3. Vsaka izjava, dana na podlagi prejšnjega odstavka, je lahko po postopku, ki ga določa 11. člen tega sporazuma, umaknjena za katero koli ozemlje, navedeno v taki izjavi.

**11. člen**

1. Vsaka pogodbenica lahko odpove ta sporazum z uradnim obvestilom generalnemu sekretarju Sveta Evrope.

2. Odpoved začne veljati šest mesecev po dnevu, ko generalni sekretar prejme tako uradno obvestilo.

**12. člen**

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti države članice Sveta in vsako državo, ki je pristopila k temu sporazumu, o:

a) vsakem podpisu brez pridržka glede ratifikacije ali sprejetja;

b) vsakem podpisu s pridržkom glede ratifikacije ali sprejetja;

c) deponiranju vsake listine o ratifikaciji, sprejetju ali pristopu;

d)  vsakem datumu začetka veljavnosti tega sporazuma po določbah 8. člena;

e) vsaki izjavi, prejeti na podlagi določb drugega in tretjega odstavka 10. člena;

f) vsakem uradnem obvestilu, prejetem na podlagi določb 11. člena, in datumu začetka veljavnosti odpovedi;

g) vsaki spremembi ali dopolnitvi protokola in njegove priloge na podlagi četrtega odstavka 4. člena tega sporazuma.

V potrditev tega so podpisani, ki so bili za to pravilno pooblaščeni, podpisali ta sporazum.

Sestavljeno v Strasbourgu 17. septembra 1974 v angleškem in francoskem jeziku, pri čemer sta besedili enako verodostojni, v enem izvodu, ki se hrani v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar Sveta Evrope pošlje overjene kopije vsaki državi podpisnici in vsaki državi, ki je pristopila k temu sporazumu.

**PROTOKOL K SPORAZUMU**

 SPLOŠNE DOLOČBE

1. **Specifičnost**

*A. Reagenti za tipizacijo tkiv, ki jih uporabljamo pri limfocitotoksičnih reakcijah*

Reagenti morajo, kadar se uporabljajo skladno z metodo, ki jo priporoča proizvajalec, reagirati z vsemi limfociti, za katere je znano, da vsebujejo antigen ali antigene, ki ustrezajo specifičnostim, navedenim na etiketi. Ne smejo reagirati z nobeno celico, za katero je znano, da ne vsebuje tega antigena (teh antigenov).

Kadar se ti reagenti uporabljajo skladno z metodo, ki jo priporoča proizvajalec, ne smejo povzročati motečih seroloških pojavov, kot sta:

a) prozonski učinek,

b) antikomplementarnost.

*B. Reagenti za tipizacijo tkiv, ki jih uporabljamo pri postopkih fiksacije komplementa na trombocite*

Reagenti morajo, kadar se uporabljajo skladno z metodo, ki jo priporoča proizvajalec, povzročiti fiksacijo komplementa na vse trombocite, za katere je znano, da vsebujejo antigen ali antigene, ki ustrezajo specifičnostim, navedenim na etiketi. Ne smejo povzročiti fiksacije komplementa na trombocite, za katere je znano, da ne vsebujejo tega antigena (teh antigenov).

Kadar se reagenti uporabljajo skladno z metodo, ki jo priporoča proizvajalec, ne smejo povzročati motečih seroloških pojavov, kot sta:

a) prozonski učinek,

b) antikomplementarnost.

**2. Jakost**

*A. Reagenti za tipizacijo tkiv, ki jih uporabljamo pri limfocitotoksičnih reakcijah*

Titer reagenta določimo z zaporednimi dvakratnimi razredčitvami reagenta, ki ga preverjamo, v inaktiviranem serumu AB dajalca, ki nima antigena ali antigenov, ki ustrezajo protitelesu ali protitelesom v reagentu; dajalec seruma prav tako ne sme biti imuniziran proti tkivnim antigenom s transfuzijo, nosečnostjo ali kako drugače. Vsako razredčino testiramo z limfociti, za katere je znano, da vsebujejo enak antigen ali enake antigene, kot jih prepozna reagent, z uporabo metode, ki jo priporoča proizvajalec. Titer je recipročna vrednost števila, ki predstavlja največjo razredčitev seruma, v kateri

opazimo nedvoumno pozitivno reakcijo; pri izračunu razredčitve ne upoštevamo volumna celične suspenzije ali drugega dodatka v skupnem volumnu.

*B. Reagenti za tipizacijo tkiv, ki jih uporabljamo pri postopkih fiksacije komplementa na trombocite*

Titer reagenta določimo z zaporednimi dvakratnimi razredčitvami preizkušanega reagenta z 10 % inaktiviranega seruma AB v veronalnem pufru. Vsak serum nato testiramo s trombociti, za katere je znano, da izražajo antigene, ki ustrezajo protitelesom v reagentu, z uporabo metode, ki jo priporoča proizvajalec. Titer je recipročna vrednost števila, ki predstavlja največjo razredčitev seruma, v kateri še opazimo nedvoumno pozitivno reakcijo; pri izračunu razredčitve ne upoštevamo volumna celične suspenzije ali drugega dodatka v skupnem volumnu.

Druge določbe, ki se nanašajo na reagente za tipizacijo tkiv, ki jih uporabljamo v limfocitotoksičnih reakcijah ter v postopku fiksacije komplementa na trombocite:

**3. Shranjevanje**

Reagente za tipizacijo tkiv lahko hranimo v tekočem ali dehidriranem stanju. Tekoče reagente hranimo pri temperaturi, ki ne presega –70 °C, dehidrirane reagente pa pri temperaturi, ki ne presega +4 °C.

Med hranjenjem pri nizkih temperaturah se moramo čim bolj izogibati odmrzovanju in ponovnemu zamrzovanju reagentov

Dehidrirane reagente shranjujemo v atmosferi inertnega plina ali v vakuumu v steklenički, v kateri so bili dehidrirani in ki mora biti zaprta tako, da se prepreči prodiranje vlage. Dehidrirani reagent ne sme izgubiti več kot 0,5 % svoje mase po dodatnem 24-urnem sušenju ob prisotnosti fosforjevega pentoksida pri tlaku, ki ne presega 0,02 mm živega srebra.

Reagente pripravljamo v aseptičnih pogojih in ne smejo biti bakteriološko kontaminirani. Za preprečitev rasti bakterij se lahko proizvajalec odloči, da se reagentu doda antiseptik in/ali antibiotik. V prisotnosti dodane učinkovine mora reagent še vedno izpolnjevati zahteve glede predpisane specifičnosti in jakosti.

Zgoraj zapisano velja tudi za vse druge dodatke, na primer antikoagulante. Reagenti morajo biti po odmrznitvi ali rekonstituciji prozorni in ne smejo vsebovati nobene usedline, gela ali vidnih delcev.

**4. Stabilnost in rok uporabnosti**

Vsak reagent, ki je primerno shranjen, mora obdržati zahtevane lastnosti najmanj eno leto.

Rok uporabnosti reagenta v tekočem stanju, ki je naveden na etiketi, ne sme biti daljši od enega leta od datuma zadnjega uspešnega preverjanja njegove jakosti. Po ponovnem preverjanju jakosti lahko rok njegove uporabnosti podaljšamo še za eno leto.

Rok uporabnosti dehidriranih reagentov, ki je naveden na etiketi, mora biti v skladu z ugotovitvami preizkusov njihove stabilnosti.

**5. Odmerjanje in volumen**

Reagente za tipizacijo tkiv pripravimo in razdelimo tako in v takšnih volumnih, da količina reagenta v posamezni steklenički poleg izvedbe testov z neznanimi krvnimi telesci zadošča za izvedbo preizkusa s pozitivnimi in negativnimi kontrolnimi krvnimi telesci.

Volumen posamezne stekleničke mora omogočati, če je to potrebno, da se vsebina uporabi za ustrezno preverjanje jakosti, opisano v tem protokolu.

**6. Dokumentacija in vzorci**

Laboratorij, ki proizvaja in preverja reagente za tipizacijo tkiv, hrani pisno dokumentacijo o vseh fazah proizvodnje in kontrole. Laboratorij hrani ustrezne vzorce vseh izdanih reagentov tako dolgo, da lahko utemeljeno domneva, da serija ni več v uporabi.

**7. Pošiljke**

Zamrznjene reagente moramo pošiljati tako, da ostanejo zamrznjeni do prihoda na cilj. Pri tem moramo poskrbeti za zaščito reagentov pred inaktivacijo zaradi vdora CO2. Dehidrirane reagente lahko pošiljamo pri sobnih temperaturah.

**8. Etikete, kontrolni listi in certifikati**

Na vsaki končni steklenički sta nalepljeni dve etiketi, ena natisnjena v angleškem in druga v francoskem jeziku, v črni barvi na belem papirju, z naslednjimi podatki:

a) ime in naslov proizvajalca;

b) ime reagenta, kot je navedeno v naslovu ustrezne specifikacije;

c) ime in količina antiseptika in/ali antibiotika, če sta prisotna, oziroma navedba o njuni odsotnosti;

d) volumen, ali če je reagent dehidriran, volumen in sestava tekočine, ki je potrebna za njegovo rekonstitucijo;

e) rok uporabnosti;

f) številka serije;

g) pogoji shranjevanja;

h) rezultat preizkusa na HB-Ag.

Te navedbe ali tiste, nalepljene na kartonsko škatlo, v kateri je več posameznih stekleničk, ali kontrolni list, priložen stekleničkam, morajo poleg omenjenega vsebovati še naslednje podatke:

a) polno ime in naslov proizvajalca;

b) ime reagenta, kot je navedeno v naslovu ustrezne specifikacije;

c) volumen, ali če je reagent dehidriran,volumen in sestava tekočine, ki je potrebna za njegovo rekonstitucijo;

d) datum zadnjega preverjanja jakosti;

e) rok uporabnosti (če obstaja);

f) številka serije;

g) ustrezen opis načina uporabe, ki ga priporoča proizvajalec;

h) pogoji skladiščenja neodprtih ampul in varnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati po odprtju ampul;

i) natančna sestava, vključno z navedbo antiseptika in/ali antibiotika, če sta dodana;

j) izjava o tem, ali izdelek vsebuje snovi človeškega izvora ali ne.

Vsaki pošiljki je priložen certifikat, kot je navedeno v 4. členu sporazuma in v prilogi k temu protokolu. Vzorca etikete in kontrolnega lista sta priložena temu protokolu.

POSEBNE DOLOČBE

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Izpolnjen mora biti po četrtem odstavku 4. člena Evropskega sporazuma o izmenjavi

reagentov za tipizacijo tkiv.

 1 Izpolnjen mora biti 4. odstavek 4. člena Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv.

 **VZOREC ETIKETE**

 **Svet Evrope**

 *Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za
tipizacijo tkiv*

*1. Ime in naslov proizvajalca*

*2. Reagent za tipizacijo tkiv anti HL-A*

*3.   1 ml*

*ali rekonstituirati z 1 ml destilirane vode*

*4. Datum zadnjega preverjanja jakosti*

*5. Rok uporabnost*

*6. Številka serije*

*7. Metoda, ki jo treba uporabiti: limfocitotoksična reakcija NIH*

*8. Hraniti pri –... (temp. itd.)*

*9. Sestava*

*10. Reagent vsebuje humani serum*

*Ta etiketa mora biti nalepljena na ovojnini, v kateri je več posameznih končnih stekleničk.*

*1. Državni referenčni laboratorij za tipizacijo tkiv:*

*(1 Main Street, Metropolis, Westland)*

*2. Reagent anti HL-A I za tipizacijo tkiv*

*3. Dodana je 0,1-odstotna raztopina N3Na*

*4. 1 ml*

*ali rekonstituirati z 1 ml destilirane vode*

*5. Rok uporabnosti: 5. december 1975*

*6. Številka serije: 7257*

*7. Hraniti pri –70 °C*

*8. Rezultat preizkusa na HB-Ag: negativen*

*Ta kontrolni list mora biti nalepljen na vsaki končni steklenički.*

*PRILOGA K PROTOKOLU*

***Svet Evrope***

*Evropski sporazum o izmenjavi reagentov
za tipizacijo tkiv*

***Certifikat***

***(4. člen)***

*NE SME SE LOČITI OD POŠILJKE*

*............................................19........*

*(kraj)                (datum)*

*Število paketovPodpisani potrjuje, da je pošiljka, opisana ob robu, ........*

*.........................           ..........................................................................................*

*.........................           za katere pripravo je odgovoren .......................................*

*Oznake                        ...........................................................................................*

*eden od organov, navedenih v 6. členu sporazuma,*

*skladna s specifikacijami protokola k sporazumu*

*Številka serije               in se lahko takoj dostavi prejemniku (ime in kraj).............*

*........................            ............................................................................................*

*........................            ............................................................................................*

*........................                        (žig)                  (podpis)                       (naziv)*