

EVROPSKÁ DOHODA O VÝMĚNĚ ČINIDEL K URČOVÁNÍ TKÁNÍ

SIGNATÁŘSKÉ STÁTY TÉTO DOHODY, ČLENSKÉ STÁTY RADY EVROPY,

vzhledem k tomu, že činidla k určování tkání nejsou k dispozici v neomezeném množství;

vzhledem k tomu, že je velice žádoucí, aby si členské státy v případě potřeby, v duchu evropské solidarity, vzájemně pomáhaly při zásobování činidly k určování tkání;

vzhledem k tomu, že taková vzájemná pomoc je možná pouze tehdy, když charakter a použití těchto činidel k určování tkání jsou podřízeny pravidlům stanoveným společně členskými státy a když jsou zaručeny nezbytné dovozní výhody a výjimky,

SE DOHODLY NA TOMTO:

Článek 1

1. Pro účely této dohody se výraz „činidla k určování tkání“ vztahuje na veškerá činidla lidského, zvířecího, rostlinného nebo jiného původu určená k určování tkání.
2. Ustanovení článků 2 až 6 této dohody se rovněž použijí na buňky známých antigenních směsí, které jsou používány pro výzkum dotyčných činidel.

Článek 2

Smluvní strany se zavazují, že za předpokladu dostatečných zásob pro svou vlastní potřebu zpřístupní činidla k určování tkání dalším stranám, které je potřebují, a vyúčtují jen náklady spojené s odběrem, zpracováním a dopravou těchto látek a cenu pořízení (pokud byly koupeny).

Článek 3

Činidla k určování tkání se zpřístupní ostatním smluvním stranám pod podmínkou, že z nich neplyne žádný zisk a že jsou užívány výhradně pro lékařské a vědecké účely, tzn. pro nekomerční účely, a jsou dodávány pouze laboratorům určeným příslušnými vládami v souladu s článkem 6 této dohody.

Článek 4

1. Smluvní strany zajišťují dodržování ustanovení stanovených v protokolu k této dohodě.
2. Smluvní strany rovněž vyhoví všem pravidlům, ke kterým se zavázaly, s ohledem na mezinárodní normalizaci v této oblasti.

3. Všechny zásilky činidel k určování tkání jsou doprovázeny osvědčením, že byly vyrobeny v souladu se specifikacemi v protokolu. Osvědčení je vystaveno podle vzoru, který je uveden v příloze protokolu.
4. Protokol a jeho příloha jsou správním ujednáním a mohou být změněny nebo doplněny vládami stran této dohody.

Článek 5

1. Smluvní strany přijmou veškerá nezbytná opatření, aby činidla k určování tkání poskytnutá ostatními stranami byla osvobozena od jakéhokoliv dovozního cla.
2. Smluvní strany rovněž přijmou veškerá nezbytná opatření, aby tyto látky byly dodány rychle a nejkratší cestou příjemcům uvedeným v článku 3 této dohody.

Článek 6

1. Smluvní strany si vzájemně, prostřednictvím generálního tajemníka Rady Evropy, zasílají seznam národních a/nebo regionálních referenčních laboratoří oprávněných vydávat osvědčení podle článku 4 dohody a rozdělovat dovezená činidla k určování tkání.

Článek 7

1. Tato dohoda je otevřena k podpisu členskými státy Rady Evropy, které se mohou stát smluvními stranami buď:
 - a) podpisem bez výhrady ratifikace nebo přijetí, nebo
 - b) podpisem s výhradou ratifikace nebo přijetí, následovaným ratifikací nebo přijetím.
2. Ratifikační listiny nebo listiny o přijetí budou uloženy u generálního tajemníka Rady Evropy.

Článek 8

1. Tato dohoda vstoupí v platnost jeden měsíc po datu, kdy se tři členské státy Rady stanou stranami této dohody v souladu s čl. 7.
2. Pokud jde o jakýkoliv členský stát, který dodatečně podepíše dohodu bez výhrady ratifikace nebo přijetí, nebo který ji ratifikuje či přijme, dohoda vstoupí v platnost jeden měsíc po datu podpisu nebo po datu uložení ratifikační listiny nebo listiny o přijetí.

Článek 9

1. Poté, co tato dohoda vstoupí v platnost, výbor ministrů Rady Evropy může vyzvat jakýkoli třetí stát, aby přistoupil k dohodě.
2. Přistoupení se uskuteční uložením listiny o přistoupení u generálního tajemníka Rady Evropy a nabývá účinku jeden měsíc po datu uložení.

Článek 10

1. Kterákoliv smluvní strana může v okamžiku podpisu nebo uložení ratifikační nebo listiny o přijetí nebo o přistoupení určit jedno nebo více území, na které se bude dohoda vztahovat.
2. Kterákoliv smluvní strana může v okamžiku uložení ratifikační nebo listiny o přijetí nebo o přistoupení nebo kdykoli později, prohlášením určeným generálnímu tajemníku Rady Evropy, rozšířit použití této dohody na jedno nebo více území určené v prohlášení, za jehož mezinárodní vztahy odpovídá nebo jehož jménem je oprávněna převzít závazky.
3. Jakékoliv prohlášení provedené na základě předchozího odstavce může být, s ohledem na jakékoliv území určené v tomto prohlášení, odvoláno v souladu s postupy stanovenými v článku 11 této dohody.

Článek 11

1. Kterákoliv smluvní strana může za sebe vypovědět tuto dohodu oznámením určeným generálnímu tajemníku Rady Evropy.
2. Vypovězení dohody nabývá účinnosti šest měsíců po datu, kdy bylo oznámení doručeno generálnímu tajemníkovi.

Článek 12

Generální tajemník Rady Evropy oznamuje členským státům Rady a jakémukoliv státu, který přistoupil k dohodě:

- a) jakýkoliv podpis bez výhrady ratifikace nebo přijetí;
- b) jakýkoliv podpis s výhradou ratifikace nebo přijetí;
- c) uložení jakékoliv ratifikační nebo listiny o přijetí nebo o přistoupení;
- d) jakékoliv datum vstupu této dohody v platnost v souladu s článkem 8;
- e) jakékoliv prohlášení obdržené na základě čl. 10 odst. 2 a 3;
- f) jakékoliv oznámení obdržené na základě článku 11 a datum, kdy výpověď nabývá účinku;

- g) jakékoliv změny nebo dodatek k protokolu a jeho příloze podle čl. 4 odst. 4 této dohody.

Na důkaz čehož níže podepsaní, řádně k tomu zmocnění, podepsali tuto dohodu.

Ve Štrasburku dne 17. září 1974, v jazyce anglickém a francouzském, přičemž obě znění mají stejnou platnost, v jediném vyhotovení, které bude uloženo v archivu Rady Evropy. Generální tajemník Rady Evropy předá ověřený opis ostatním signatářským a přístupujícím státům.

PROTOKOL K DOHODĚ

OBECNÁ USTANOVENÍ

1. Specificita

- A. Činidla k určování tkání používaná v cytotoxických technikách na lymfocytech

Tato činidla musí, pokud jsou užívána v souladu s postupy doporučenými výrobcem, reagovat se všemi lymfocyty, o kterých je známo, že obsahují antigen(y) odpovídající specifitě (specifitám) na štítku. Nesmějí reagovat s žádnou buňkou, o které je známo, že neobsahuje tento antigen (tyto antigeny).

Pokud jsou tato činidla užívána v souladu s postupy doporučenými výrobcem, nesmí existovat žádný důkaz jakýchkoliv rušivých serologických jevů, jako jsou:

- a) prozónový efekt
- b) antikomplementarita

- B. Činidla k určování tkání pro užití v komplementárních fixačních technikách na destičkách

Tato činidla musí, pokud jsou užívána v souladu s postupy doporučenými výrobcem, dát komplementární fixaci se všemi destičkami, o kterých je známo, že obsahují antigen(y) odpovídající specifitě (specifitám) na štítku. Nesmějí dát komplementární fixaci s jakýmkoliv destičkami, o kterých je známo, že neobsahují tento antigen (tyto antigeny).

Pokud jsou tato činidla užívána v souladu s postupy doporučenými výrobcem, nesmí existovat žádný důkaz jakýchkoliv rušivých serologických jevů jako jsou:

- a) prozónový efekt
- b) antikomplementarita

2. Účinnost

- A. Činidla k určování tkání používaná v cytotoxických technikách na lymfocytech

Titř takového činidla je určen přípravou postupně dvojnásobně zředěného roztoku činidla při zkoušce v neaktivním séru AB od dárce, který je negativní na antigen(y) odpovídající protilátce (protilátkám) v činidle a který by také neměl být imunizován proti tkáňovým antigenům transfúzí, těhotenstvím nebo jiným způsobem. Každý zředěný roztok je pak testován s lymfocyty, o kterých je známo, že obsahují odpovídající antigen(y) v činidle, při použití postupu doporučeného výrobcem. Titr je převrácená hodnota údaje, který představuje nejvyšší zředění, při kterém dojde k významně pozitivní reakci; zředění se spočítá bez zahrnutí objemu korpuskulární suspenze nebo jakékoli jiné přísady k celkového objemu.

B. Činidla k určování tkání pro užití v komplementárních fixačních technikách na destičkách

Titř takového činidla je určen přípravou postupně dvojnásobně zředěného roztoku činidla při zkoušce v 10% neaktivním séru AB v tlumivém roztoku Veronal. Každé sérum je pak testováno s destičkami, o kterých je známo, že obsahují antigen homologický k protilátkám v činidle, při použití postupu doporučeného výrobcem. Titr je převrácená hodnota údaje, který představuje nejvyšší zředění, při kterém dojde k významně pozitivní reakci; zředění se spočítá bez zahrnutí objemu korpuskulární suspenze nebo jakékoli jiné přísady k celkového objemu.

Další ustanovení pro činidla k určování tkání používaná v cytotoxických technikách na lymfocytech a rovněž pro činidla používaná v komplementárních fixačních technikách na destičkách:

3. **Přechovávání**

Činidla k určování tkání mohou být přechovávána v kapalném nebo sušeném stavu. Kapalná činidla se uchovávají při teplotě pod -70°C , sušená činidla při teplotě pod 4°C .

Během skladování je nutné se co nejvíce vyvarovat rozmrazování a znovuzmrazování činidel.

Sušená činidla se uchovávají v atmosféře inertního plynu nebo ve vakuu v nádobě, ve které byla sušena a která je uzavřena tak, aby do ní nepronikala vlhkost. Sušené činidlo nesmí ztratit více než 0,5 % hmotnosti při zkoušce dalšího vysoušení nad oxidem fosforečným při tlaku nepřevyšujícím 0,02 mm Hg během 24 hodin.

Činidla se připravují za aseptických opatření a nejsou bakteriálně znečištěna. Výrobce může rozhodnout o přidání antiseptika a/nebo antibiotika do činidla, aby se předešlo růstu bakterií. V takových případech činidla stále musí splňovat požadavky na specifitu a účinnost v přítomnosti přidané látky.

Výše uvedené se rovněž vztahuje na jakékoli jiné přísady jako jsou např. antikoagulanty. Činidla po rozmrazení nebo obnovení by měla být průhledná a neměla by obsahovat žádné usazeniny, gel nebo viditelné částice.

4. **Stálost a datum expirace**

Každé činidlo, pokud jsou dodrženy vhodné podmínky skladování, si musí podržet potřebné vlastnosti minimálně jeden rok.

Datum expirace činidla v kapalném stavu, jak je uvedeno na štítku, není delší než jeden rok od data posledního úspěšného testu účinnosti. Datum expirace může být prodlouženo na další období jednoho roku, pokud jsou opakovány zkoušky účinnosti.

Datum expirace činidla v sušeném stavu, jak je uvedeno na štítku, je v souladu s doklady obdrženými ze zkoušek stálosti.

5. **Příprava a množství**

Činidla k určování tkání se připravují takovým způsobem a v takovém množství, že činidlo v jedné nádobě je dostatečné pro provedení zkoušek s pozitivními a negativními kontrolními tělísky jako dodatek ke zkouškám s neznámými tělísky.

Množství v jedné nádobě je takové, že obsah může být v případě potřeby použit pro provedení příslušných zkoušek účinnosti jak je popsáno v tomto protokolu.

6. **Záznamy a vzorky**

O všech stupních výroby a kontroly činidel na stanovení krevních skupin se uchovávají písemné záznamy ve výrobní laboratoři. Odpovídající vzorky vydaných činidel se uchovávají v laboratoři až do doby, kdy se dá důvodně předpokládat, že dávka již nadále není využívána.

7. **Zasílání**

Zmrazená činidla musí být zasílána v takové podobě, že zůstanou zmrazená až do dodání. Je třeba dávat pozor, aby byla činidla ochráněna před vniknutím CO₂, který by je zbavil účinnosti. Sušená činidla mohou být zasílána při běžné teplotě.

8. **Štítky, letáky a osvědčení**

Dva štítky, jeden vytištěný v angličtině a jeden ve francouzštině černou barvou na bílém papíru, se přilepí ke každé přepravní nádobě a obsahují následující údaje:

- a) jméno a adresu výrobce;

- b) název činidla tak, jak je uvedený v úvodu příslušné specifikace;
- c) název a množství antiseptika a/nebo antibiotika, pokud jsou obsaženy, nebo udání jejich nepřítomnosti;
- d) objem, nebo v případě, že činidlo je sušené, objem a složení kapaliny, která je nutná pro obnovení;
- e) datum expirace;
- f) číslo dávky;
- g) podmínky skladování
- h) výsledky testu na HB-Ag

Kromě toho, tyto štítky nebo štítky na krabici, v které je uloženo několik přepravních nádob; nebo letáky přiložené k těmto nádobám, obsahují následující údaje:

- a) úplné jméno a adresu výrobce;
- b) název činidla tak, jak je uvedený v úvodu příslušné specifikace;
- c) objem, nebo v případě, že činidlo je sušené, objem a složení kapaliny, která je nutná pro obnovení;
- d) datum poslední zkoušky účinnosti;
- e) datum expirace (pokud je stanovena);
- f) číslo dávky;
- g) náležitý popis metody použití doporučeného výrobcem;
- h) podmínky skladování neotevřených ampulí a bezpečnostní opatření, která je třeba dodržet po otevření;
- i) přesné složení, včetně antiseptik a/nebo antibiotik – pokud jsou přidány;
- j) prohlášení, zda výrobek obsahuje nebo neobsahuje látky lidského původu.

Ke každé zásilce je přiloženo osvědčení podle článku 4 dohody a přílohy k tomuto protokolu. Příklady štítku a letáku jsou přiloženy k tomuto protokolu.

ZVLÁŠTNÍ USTANOVENÍ¹

¹ Doplnit podle čl. 4 odst. 4 Evropské dohody o výměně činidel k určování tkání.

PŘÍKLAD ŠTÍTKU

RADA EVROPY

Evropská dohoda o výměně činidel k určování tkání

1.	Jméno a adresa výrobce
2.	Činidlo k určování tkání anti HL-A
3.	1 ml nebo Přidat 1 ml destilované vody.
4.	Datum poslední zkoušky účinnosti.
5.	Datum expirace.
6.	Číslo dávky.
7.	Technika k použití: NIH lymfocytotoxicita
8.	Skladovat při - ... (teplota atd.)
9.	Složení.
10.	Činidlo obsahuje lidské sérum.

Tento štítek musí být připevněn k nádobě, která obsahuje několik přepravních nádob.

PŘÍKLAD LETÁKU

RADA EVROPY

Evropská dohoda o výměně činidel k určování tkání

1. Národní referenční laboratoř pro určování tkání,
1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Činidlo k určování tkání anti HL-A I
3. Přidaný roztok: N_3Na 0,1 g %
4. 1 ml
nebo
Přidat 1 ml destilované vody.
5. Datum expirace 5. prosince 1975
6. Číslo dávky 7257
7. Skladovat při teplotě -70°C
8. Výsledek testu na HB-Ag: negativní

Tento leták musí být připojen ke každé přepravní nádobě.

PŘÍLOHA K PROTOKOLU

RADA EVROPY

Evropská dohoda o výměně činidel k určování tkání

OSVĚDČENÍ

(článek 4)

NEODDĚLOVAT OD ZÁSILKY

.....	
(Místo)	(Datum)
Počet balení	Podepsaný potvrzuje, že uvedená zásilka.....
.....	
.....	
Označená	za jejíž přípravu zodpovídá.....
.....	
.....	
Číslo dávky	jeden z orgánů uvedených v článku 6 dohody, je v souladu s ustanoveními protokolu k dohodě a může být neprodleně dopravena k příjemci (jméno a místo).....
.....	
.....	
	(Razítko) (Podpis) (Titul)