

Uradni list Republike Slovenije



Mednarodne pogodbe

Internet: <http://www.uradni-list.si>

e-pošta: info@uradni-list.si

Št. **20** (Uradni list RS, št. 78)

Ljubljana, petek **1. 9. 2000**

ISSN 1318-0932

Leto X

- 104.** Zakon o ratifikaciji Sporazuma o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev za brezplačno izposojeno medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje ter Dodatnega protokola k Sporazumu o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev brezplačno izposojene medicinske, kirurške in laboratorijske opreme za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje (MSZUO)

Na podlagi druge alinee prvega odstavka 107. člena in prvega odstavka 91. člena Ustave Republike Slovenije izdajam

U K A Z

O RAZGLASITVI ZAKONA O RATIFIKACIJI SPORAZUMA O ZAČASNEM UVODU S POPOLNO OPROSTITVJO UVODNIH DAJATEV ZA BREZPLAČNO IZPOSOJENO MEDICINSKO, KIRURŠKO IN LABORATORIJSKO OPREMĘ ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO ALI ZDRAVLJENJE TER DODATNEGA PROTOKOLA K SPORAZUMU O ZAČASNEM UVODU S POPOLNO OPROSTITVJO UVODNIH DAJATEV BREZPLAČNO IZPOSOJENE MEDICINSKE, KIRURŠKE IN LABORATORIJSKE OPREMĘ ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO ALI ZDRAVLJENJE (MSZUO)

Razglasjam Zakon o ratifikaciji Sporazuma o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev za brezplačno izposojeno medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje ter Dodatnega protokola k Sporazumu o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev brezplačno izposojene medicinske, kirurške in laboratorijske opreme za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje (MSZUO), ki ga je sprejel Državni zbor Republike Slovenije na seji 19. julija 2000.

Št. 001-22-141/00
Ljubljana, dne 27. julija 2000

Predsednik
Republike Slovenije
Milan Kučan l. r.

Z A K O N

O RATIFIKACIJI SPORAZUMA O ZAČASNEM UVODU S POPOLNO OPROSTITVJO UVODNIH DAJATEV ZA BREZPLAČNO IZPOSOJENO MEDICINSKO, KIRURŠKO IN LABORATORIJSKO OPREMĘ ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO ALI ZDRAVLJENJE TER DODATNEGA PROTOKOLA K SPORAZUMU O ZAČASNEM UVODU S POPOLNO OPROSTITVJO UVODNIH DAJATEV BREZPLAČNO IZPOSOJENE MEDICINSKE, KIRURŠKE IN LABORATORIJSKE OPREMĘ ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO ALI ZDRAVLJENJE (MSZUO)

1. člen

Ratificirata se Sporazum o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev za brezplačno izposojeno medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje, sklenjen v Strasbourg 28. aprila 1960, ter Dodatni protokol k Sporazumu o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev brezplačno izposojene medicinske, kirurške in laboratorijske opreme za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje, sklenjen v Strasbourg 29. septembra 1982 in dan na voljo za sprejetje 1. januarja 1983.

2. člen

Sporazum in dodatni protokol se v izvirniku v angleškem jeziku in v prevodu v slovenskem jeziku glasita:

A G R E E M E N T
ON THE TEMPORARY IMPORTATION,
FREE OF DUTY, OF MEDICAL, SURGICAL
AND LABORATORY EQUIPMENT FOR USE
ON FREE LOAN IN HOSPITALS AND OTHER
MEDICAL INSTITUTIONS FOR PURPOSES
OF DIAGNOSIS OR TREATMENT

Preamble

The Governments signatory hereto, being Members of the Council of Europe,

Considering that a State may in exceptional circumstances find itself suddenly to be without sufficient stocks of medical, surgical and laboratory equipment to satisfy the most urgent requirements of the population;

Considering that it is desirable to facilitate the crossing of frontiers for medical, surgical and laboratory equipment which one member State may be able to make available to another;

Considering, further, that the aim of the Council of Europe is to achieve a greater unity between its members and to facilitate their economic and social progress by various means including the conclusion of European agreements;

Recognising that a practical way of achieving that aim would be the conclusion of an agreement providing for the free passage of medical, surgical and laboratory equipment on loan,

Have agreed as follows:

Article 1

1. The Contracting Parties shall, provided that they have sufficient stocks for their own needs, make medical, surgical and laboratory equipment available on free loan to such other Contracting Parties as may, in exceptional circumstances, have urgent need of it; such equipment shall, upon request, be sent to the Party concerned and shall subsequently be returned.

2. Each Contracting Party benefiting under the terms of the previous paragraph shall grant all possible facilities for the importation on a temporary basis of the equipment loaned.

Article 2

1. The period of temporary importation shall not exceed six months in the first instance but may, with the agreement of the exporting country, be extended for a further period subject to the same conditions.

2. The above facilities shall be granted only in respect of medical, surgical and laboratory equipment for use in hospitals and other medical institutions. They shall include the issue of any licences required for the temporary importation of such equipment and the suspension of import duties and import taxes (including all duties and taxes whatsoever chargeable by reason of importation) other than charges for actual expenses incurred by the authorities of the country of temporary importation.

S P O R A Z U M

**O ZAČASNEM UVOZU S POPOLNO
OPROSTITVIJO UVOZNIH DAJATEV
ZA BREZPLAČNO IZPOSOJENO MEDICINSKO,
KIRURŠKO IN LABORATORIJSKO OPREMO
ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH
ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO
ALI ZDRAVLJENJE**

Uvod

Vlade podpisnice tega sporazuma, članice Sveta Evrope, so se

glede na to, da se neka država nenadoma lahko znajde v izjemnih okoliščinah, ko nima dovolj medicinske, kirurške in laboratorijske opreme, da bi zadovoljila najnujnejše potrebe prebivalstva,

glede na željo, da bi se olajšal prehod meje za medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo, ki jo neka država članica lahko da na voljo drugi,

glede na to, da je cilj Evrope doseči tudi tesnejšo povezanost med njegovimi članicami in na različne načine pospešiti njihov gospodarski in družbeni napredok, vključno s sklenitvijo evropskih sporazumov,

ob spoznanju, da bi bil praktičen način za doseganje tega cilja sklenitev sporazuma, ki bi posojeni medicinski, kirurški in laboratorijski opremi omogočil prosto gibanje čez mejo,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

1. Pogodbenice pod pogojem, da imajo zadostne zaloge za svoje potrebe, dajo na voljo medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za brezplačno izposojo tistim pogodbenicam, ki jo v izjemnih okoliščinah lahko nujno potrebujejo; ta oprema se na prošnjo pošlje tej pogodbenici in se pozneje vrne.

2. Vsaka pogodbenica, ki izkoristi ugodnosti po določilih iz prejšnjega odstavka, zagotovi vse možne olajšave za začasni uvoz izposojene opreme.

2. člen

1. Obdobje začasnega uvoza prvič ne sme biti daljše od šestih mesecev, lahko pa se s soglasjem države izvozniče podaljša pod enakimi pogoji.

2. Zgoraj omenjene olajšave se priznajo le za medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih. Vključujejo izdajo zahtevanih dovoljenj za začasni uvoz te opreme in odlog plačila uvoznih carin in uvoznih dajatev (vključno z vsemi carinami in kakršnimi koli dajatvami, ki se zaračunavajo zaradi uvoza), razen plačila dejanskih stroškov, ki jih imajo organi države začasne uvoznice.

Article 3

Notwithstanding the provisions of Articles 1 and 2 above, the competent authorities of the importing State may take such measures as may be necessary either to ensure the re-exportation of any such equipment imported on a temporary basis, once the exceptional circumstances shall have ceased to exist or the time-limit provided for under paragraph 1 of Article 2 above has elapsed, whichever is the earlier, or to ensure payment of any import duties and import taxes which become payable in the case of any failure to re-export the equipment.

Article 4

The provisions of this Agreement shall not prejudice more favourable provisions for the temporary importation of the equipment referred to in Article 1, contained in the laws or regulations of any Contracting Party or in any convention, treaty or agreement in force between two or more Contracting Parties to the present Agreement.

Article 5

1. This Agreement shall be open to the signature of Members of the Council of Europe, who may become Parties to it by:

- (a) signature without reservation in respect of ratification, or
- (b) signature with reservation in respect of ratification, followed by ratification.

2. Instruments of ratification shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 6

1. This Agreement shall enter into force three months after the date on which three Members of the Council shall, in accordance with Article 5, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or shall have ratified it.

2. In the case of any Member of the Council who subsequently shall sign the Agreement without reservation in respect of ratification or who shall ratify it, the Agreement shall enter into force three months after the date of such signature or of the deposit of the instrument of ratification.

Article 7

The Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede to this Agreement. Such accession shall take effect three months after the date on which the instrument of accession was deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 8

The Secretary General of the Council of Europe shall notify Members of the Council and acceding States:

(a) of the date of entry into force of this Agreement and the names of any Members who have signed without reservation in respect of ratification or who have ratified it;

(b) of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 7.

Article 9

1. This Agreement shall remain in force indefinitely.
2. Any Contracting Party may withdraw from the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary General of the Council of Europe.

In witness whereof the undersigned, being duly authorised thereto, have signed this Agreement.

3. člen

Kljud določbam 1. in 2. člena zgoraj pa pristojni organi države uvoznice lahko sprejmejo take ukrepe, ki so potrebni bodisi za zagotovitev ponovnega izvoza začasno uvožene opreme, takoj ko ni več izjemnih okoliščin ali po izteku časovnega roka iz prvega odstavka 2. člena zgoraj, kar kolik je prej, bodisi za zagotovitev plačila uvoznih carin in drugih uvoznih dajatev, ki jih je treba plačati, če oprema ni ponovno izvožena.

4. člen

Določbe tega sporazuma ne vplivajo na ugodnejše določbe za začasni uvoz opreme, omenjene v 1. členu, ki jih vsebujejo zakoni ali predpisi katere koli pogodbenice, katera koli konvencija, pogodba ali sporazum, ki veljajo med dvema ali več pogodbenicami tega sporazuma.

5. člen

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

- a) podpisom brez pridržka glede ratifikacije ali
 - b) podpisom s pridržkom glede ratifikacije, ki mu sledi ratifikacija.
2. Listine o ratifikaciji se deponirajo pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

6. člen

1. Sporazum začne veljati tri mesece po dnevu, ko ga v skladu s 5. členom podpišejo tri članice Sveta brez pridržka glede ratifikacije ali ko ga ratificirajo.

2. Če katera koli članica Sveta pozneje podpiše sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali ga ratificira, sporazum začne veljati tri mesece po dnevu podpisa ali deponiranju listine o ratifikaciji.

7. člen

Odbor ministrov Sveta Evrope lahko povabi katero koli državo nečlanico, da pristopi k sporazumu. Pristop začne veljati tri mesece po dnevu deponiranja listine o pristopu pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

8. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope članice Sveta in države, ki so pristopile k sporazumu, uradno obvesti o:

- a) datumu začetka veljavnosti tega sporazuma in o imenih držav, ki so ga podpisale brez pridržka glede ratifikacije ali ki so ga ratificirale,
- b) deponiranju vsake listine o pristopu v skladu s 7. členom.

9. člen

1. Ta sporazum velja nedoločen čas.
2. Vsaka pogodbenica lahko preneha uporabljati sporazum eno leto po uradnem obvestilu generalnemu sekretarju Sveta Evrope.

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

Done at Strasbourg, this 28th day of April 1960, in English and French, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General shall send certified copies to each of the signatory and acceding Governments.

**ADDITIONAL PROTOCOL
TO THE AGREEMENT ON THE TEMPORARY
IMPORTATION, FREE OF DUTY, OF MEDICAL,
SURGICAL AND LABORATORY EQUIPMENT
FOR USE ON FREE LOAN IN HOSPITALS
AND OTHER MEDICAL INSTITUTIONS
FOR PURPOSES OF DIAGNOSIS
OR TREATMENT**

The member States of the Council of Europe, Contracting Parties to the Agreement of 28 April 1960 on the temporary importation, free of duty, of medical, surgical and laboratory equipment for use on free loan in hospitals and other medical institutions for purposes of diagnosis or treatment (hereinafter called "the Agreement"),

Having regard to the provisions of Articles 1 and 2 of the Agreement, according to which such equipment shall, under certain conditions, benefit from a system of temporary importation free of duty;

Considering that so far as the member States of the European Economic Community are concerned, the granting of such an exemption must in particular take account of the existence of the Common Customs Tariff established by these States and that any derogation from the Common Customs Tariff falls within the competence of the European Economic Community, which possesses the necessary powers in this respect by virtue of the treaty which instituted it;

Considering therefore that for the purposes of the implementation of Articles 1 and 2 of the Agreement, it is necessary for the European Economic Community to be able to become a Contracting Party to the Agreement,

Have agreed as follows:

Article 1

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it. In respect of the Community, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature.

Article 2

1 This Additional Protocol shall be open for acceptance by the Contracting Parties to the Agreement. It shall enter into force on the first day of the month following the date on which the last of the Contracting Parties has deposited its instrument of acceptance with the Secretary General of the Council of Europe.

2 However, this Additional Protocol shall enter into force on the expiration of a period of two years from the date on which it has been opened for acceptance, unless one of the Contracting Parties has notified an objection to the entry into force. If such an objection has been notified, paragraph 1 of this article shall apply.

Sestavljeno v Strasbourgu 28. aprila 1960 v angleškem in francoskem jeziku, pri čemer sta besedili enako verodostojni, v enem izvodu, ki se hrani v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar pošlje overjene kopije vsem vladam podpisnic in vladam tistih držav, ki pristopijo k sporazumu.

**DODATNI PROTOKOL
K SPORAZUMU O ZAČASNEM UVOZU
S POPOLNO OPROSTITVIJO UVOZNIH DAJATEV
BREZPLAČNO IZPOSOJENE MEDICINSKE,
KIRURŠKE IN LABORATORIJSKE OPREME
ZA UPORABO V BOLNIŠNICAH IN DRUGIH
ZDRAVSTVENIH ZAVODIH ZA DIAGNOSTIKO
ALI ZDRAVLJENJE**

Države članice Sveta Evrope, pogodbenice Sporazuma z dne 28. aprila 1960 o začasnem uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev brezplačno izposojene medicinske, kirurške in laboratorijske opreme za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje (v nadaljevanju "sporazum"), so se

ob upoštevanju določb 1. in 2. člena sporazuma, po katerem se za to opremo pod določenimi pogoji izkoristijo ugodnosti sistema začasnega uvoza z oprostitvijo uvoznih dajatev,

glede na to, da je za odobritev te oprostitve državam članicam Evropske gospodarske skupnosti treba zlasti upoštevati splošne carinske stopnje, ki so jih te države uvedle, in da je odstop od splošnih carinskih stopenj pristojna Evropska gospodarska skupnost, ki je za to pooblaščena na podlagi pogodbe, s katero je bila ustanovljena,

glede na to, da je za izvajanje 1. in 2. člena sporazuma potrebno, da Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma, tako da ga podpiše. Za Skupnost začne sporazum veljati prvi dan v mesecu, ki sledi podpisu.

2. člen

1. Ta dodatni protokol je na voljo za sprejetje pogodbenicam sporazuma. Veljati začne prvi dan v mesecu, ki sledi dnevu, ko zadnja pogodbenica deponira svojo listino o sprejetju pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

2. Ne glede na to začne ta dodatni protokol veljati po izteku dveh let od dneva, ko je dan na voljo za sprejetje, razen če ena od pogodbenic uradno izjaví, da nasprotuje začetku veljavnosti. Če je bilo uradno obveščeno o takem nasprotovanju, se uporabi prvi odstavek tega člena.

Article 3

From the date of its entry into force, this Additional Protocol shall form an integral part of the Agreement. From that date, no State may become a Contracting Party to the Agreement without at the same time becoming a Contracting Party to the Additional Protocol.

Article 4

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council of Europe, any State having acceded to the Agreement and the European Economic Community of any acceptance or objection made under Article 2 and of the date of entry into force of this Additional Protocol in accordance with Article 2.

The Secretary General shall also notify the European Economic Community of any act, notification or communication relating to the Agreement.

Done at Strasbourg, the 29th day of September 1982, in English and in French, and opened for acceptance the 1st day of January 1983. Both texts are equally authentic and shall be deposited in a single copy in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each member State of the Council of Europe, to any State invited to accede to the Agreement and to the European Economic Community.

3. člen

Od dneva začetka veljavnosti je ta dodatni protokol sestavni del sporazuma. Po tem dnevu ne more nobena država postati pogodbenica sporazuma, ne da bi hkrati postala pogodbenica dodatnega protokola.

4. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti države članice Sveta Evrope, vsako državo, ki je pristopila k sporazumu, in Evropsko gospodarsko skupnost o vsakem sprejetju ali nasprotovanju po 2. členu in o datumu začetka veljavnosti tega dodatnega protokola v skladu z 2. členom.

Generalni sekretar tudi Evropsko gospodarsko skupnost uradno obvesti o vsakem aktu, uradnem obvestilu ali sporočilu, ki se nanaša na sporazum.

Sestavljenlo v Strasbourg 29. septembra 1982 v angleškem in francoskem jeziku in dano na voljo za sprejete 1. januarja 1983. Besedili sta enako verodostojni in se v enem izvodu hranita v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar Sveta Evrope pošlje overjene kopije vsaki državi članici Sveta Evrope, vsaki državi, ki je povabljena, da pristopi k sporazumu, in Evropski gospodarski skupnosti.

3. člen

Za izvajanje sporazuma, protokola in dodatnega protokola skrbita Ministrstvo za finance in Ministrstvo za zdravstvo.

4. člen

Ta zakon začne veljati naslednji dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe.

Št. 500-02/00-5/1
Ljubljana, dne 19. julija 2000

Predsednik
Državnega zbora
Republike Slovenije
Janez Podobnik, dr. med. l. r.

- 105.** **Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin (MESIRK)**

Na podlagi druge alinee prvega odstavka 107. člena in prvega odstavka 91. člena Ustave Republike Slovenije izdajam

U K A Z

O RAZGLASITVI ZAKONA O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN (MESIRK)

Razglašam Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin (MESIRK), ki ga je sprejel Državni zbor Republike Slovenije na seji 19. julija 2000.

Št. 001-22-140/00
Ljubljana, dne 27. julija 2000

Predsednik
Republike Slovenije
Milan Kučan l. r.

Z A K O N

O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN (MESIRK)

1. člen

Ratificirajo se Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin in Protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin, sklenjen v Strasbourg 14. maja 1962, ter Dodatni protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin, sklenjen v Strasbourg 29. septembra 1982 in dan na voljo za sprejetje 1. januarja 1983.

2. člen

Sporazum, protokol in dodatni protokol se v izvirniku v angleškem jeziku in v prevodu v slovenskem jeziku glasijo:

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGES OF BLOOD-GROUPING REAGENTS

The signatory governments of the member States of the Council of Europe,

Considering that blood-grouping reagents are not available in unlimited quantities;

Considering that it is most desirable that member countries, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these blood-grouping reagents, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such blood-grouping reagents are subject to rules laid down jointly by the member countries and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

For the purposes of this Agreement, the expression "blood-grouping reagents" refers to reagents of human, animal and plant and other origin, used for blood-grouping and for the detection of blood incompatibilities.

Any Contracting Party may, by a declaration addressed to the Secretary General of the Council of Europe, when signing this Agreement or depositing its instrument of ratification or approval, or accession, limit the application of this Agreement to blood-grouping reagents of human origin. This declaration may be withdrawn at any time, by notification addressed to the Secretary General of the Council of Europe.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make blood-grouping reagents available to other Parties who are in urgent need of them and to charge only those costs of collection, processing and carriage of such substances and the cost (if any) of their purchase.

Article 3

Blood-grouping reagents shall be made available to the other Contracting Parties subject to the condition that no profit is made on them, that they shall be used solely for medical purposes and shall be delivered only to bodies designated by the governments concerned.

Article 4

The Contracting Parties shall certify that the provisions as laid down in the Protocol to this Agreement have been observed.

They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

All consignments of blood-grouping reagents shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in the Annex to the Protocol.

The Protocol and its Annex constitute an administrative arrangement and may be amended or supplemented by the governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the blood-grouping reagents placed at their disposal by the other Parties.

They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary General of the Council of Europe, a list of the bodies empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement.

They shall also forward a list of bodies empowered to distribute imported blood-grouping reagents. Wherever possible these bodies should be the same as those referred to in Article 6 of the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

Article 7

The present Agreement shall be open to the signature of Members of the Council of Europe, who may become Parties to it either by :

a signature without reservation in respect of ratification or approval, or

b signature with reservation in respect of ratification or approval, followed by ratification or approval.

Instruments of ratification or approval shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 8

The present Agreement shall enter into force one month after the date on which three Members of the Council shall, in accordance with Article 7, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or shall have ratified or approved it.

In the case of any Member of the Council who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or who shall ratify or approve it, the Agreement shall enter into force one month after the date of such signature or the date of deposit of the instrument of ratification or approval.

Article 9

After the entry into force of this Agreement, the Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede to the present Agreement. Such accession shall take effect one month after the date of deposit of the instrument of accession with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 10

The Secretary General of the Council of Europe shall notify Members of the Council and acceding States :

a of the date of entry into force of this Agreement and of the names of any Members who have signed without reservation in respect of ratification or approval or who have ratified or approved it;

b of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 9;

c of any declaration or notification received in accordance with the provisions of Article 1, paragraph 2;

d of any notification received in accordance with Article 11 and its effective date;

e of any amendment of the Protocol and of its Annex under Article 4, paragraph 4.

Article 11

The present Agreement shall remain in force indefinitely.

Any Contracting Party may terminate its own application of the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary General of the Council of Europe.

In witness whereof the undersigned, duly authorised thereto by their respective Governments, have signed the present Agreement.

Done at Strasbourg, this 14th day of May 1962, in English and French, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding Governments.

**PROTOCOL TO THE EUROPEAN AGREEMENT
ON THE EXCHANGES OF
BLOOD-GROUPING REAGENTS**

GENERAL PROVISIONS

1. Specificity

A blood-grouping¹ reagent must react with all blood samples tested which contain the antigen homologous to the antibody or other substance mentioned on the label.

When a reagent is used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any of the following factors or phenomena :

- (a) haemolytic properties ;
- (b) antibodies or other substances besides those mentioned on the label ;
- (c) bacterial products liable to cause false positive or false negative reactions ;
- (d) pseudo-agglutination through the formation of rouleaux ;
- (e) prozone phenomena.

2. Potency

Titre is measured by making successive two-fold dilutions of the reagent under study in an appropriate medium. To each dilution is added an equal volume of a suspension of red corpuscles. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension in the total volume.

In the case of anti-A, anti-B and other reagents intended for use on slides, avidity is expressed by means of the time required for agglutination on a slide.

1. At the time of approving the present version of the Protocol and its annexes, it was understood by the representatives of the Contracting Parties that when in the English text of the Agreement the expression "blood incompatibilities" was mentioned, "blood grouping incompatibilities" was implied.

It was also agreed that the expression "blood-grouping" with a hyphen in the English text of the Agreement and of the Protocol should read as "blood grouping" without a hyphen.

3. International Standards and International Units

International Standards have been established by the World Health Organisation for anti-A and anti-B and incomplete anti-D blood-grouping reagents and are in process of being established for blood-grouping reagents of other specificities. An International Standard Preparation contains, by definition, a certain number of International Units per mg or ml and this definition is independent of the titres observed against particular red corpuscle preparations.

4. Stability and expiry date

Each reagent, when kept under the conditions of storage recommended by the manufacturer, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid form as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

The expiry date of reagents in the dried form as given on the label, shall be in accordance with evidence obtained from experiments on stability and shall be approved by the national control authorities.

1. The potency of blood-grouping reagents of most specificities is expressed as the agglutination titre observed in a dilution series, against a suspension of red-cells. The titre indicates the dilution of reagent in the last mixture of the series which shows agglutination microscopically visible.

The potency of blood-grouping reagents for which International Standard Preparations exist (at present anti-A and anti-B and incomplete anti-D) can be expressed in International Units(*) on the basis of the titration of the unknown reagent in comparison with the International Standard, or a national sub-standard.

The International Standard Preparations of blood-grouping sera are dispensed in ampoules containing dried human serum. When reconstituted to the volume of 1 ml, the anti-A and anti-B sera contain by definition 256 International Units per ml. They can be obtained free of charge, from the International Laboratory for Biological Standards of WHO, Statens Serum Institut, Copenhagen.

The following table shows an example of a comparative titration of the International Standard anti-A Serum (S) and an "unknown" anti-A reagent (U) against A₁ red corpuscles and A₂B red corpuscles.

	Serum S	Reagent U	Serum S	Reagent U
	1 : 512	1 : 128	256	64
A ₁ corpuscles				
A ₂ B corpuscles	1 : 32	1 : 16	256	128
	titres (observed)	titres (observed)	Units (by definition)	Units (by comparison)

(*) See Bull. Wld. Hlth. Org. 1954, 10, 937, 941 - 1950, 3, 301

5. Preservation

Blood-grouping reagents may be preserved in the liquid or dried state. Dried reagents shall be kept in an atmosphere of an inert gas or in vacuo, in the glass container in which they were dried and which shall be closed so as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0.5 per cent of its weight when tested by further drying over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours.

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the competent national authority may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent (or to any solvent issued with dried reagents), provided that, in the presence of the added substance, the reagent still fulfils the requirements for specificity and potency.

Blood-grouping sera of human origin must contain at least 2.5 mg of protein nitrogen per ml of liquid or reconstituted serum.

Reagents whether in the liquid state or after reconstitution should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

6. Coloration

Blood-grouping reagents for international exchanges should preferably not be artificially coloured at least until an international agreement is reached on a uniform system. Any added colouring matter must not interfere with the specific reaction.

7. Dispensing and volume

Blood-grouping reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles. The volume in one container shall be such that the contents can if necessary be used for the performance of the appropriate tests for potency described in this Protocol.

8. Records and samples

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of blood-grouping reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

9. Classification of reagents

Reagents used for blood-grouping may contain substances of human, animal, vegetable (or mineral) origin, of which some constitute the active principle and others

are adjuvants for enhancing the activity or maintaining the stability of the reagent.

For technical reasons these reagents have been divided into three categories according to the origin of their active principle. This does not mean that reagents of human origin contain exclusively substances of human origin or that animal or vegetable reagents cannot contain substances of human origin.

10. Labels, leaflets and certificates

A label printed in English and French, in black on white paper, shall be affixed to each final container and shall contain the following information :

1. Name and address of producer
2. Name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification
3. Name and amount of antiseptic and/or antibiotic, if present, or indication of absence
4. The volume or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
5. Expiry date
6. Batch number.

Moreover, this label or the label of the carton enclosing several final containers, or the leaflet accompanying the containers, shall contain the following information :

1. Full name and address of producer
2. Name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification
3. The volume, or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
4. Date of last potency test
5. Expiry date (if any)
6. Batch number
7. Adequate description of the method of use recommended by the producer
8. Conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening
9. Exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any
10. Statement whether the product contains or does not contain material of human origin.

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annex to the present Protocol. Examples of labels and leaflets are attached to the present Protocol.

SPECIFIC PROVISIONS

A. BLOOD-GROUPING SERA OF HUMAN ORIGIN

(a) Sera of human origin for ABO grouping

(i) *Anti-A blood-grouping serum (human)*

Anti-A serum is derived from the blood of selected group B persons, who may or may not have been immunised by group A red corpuscles or group A specific substance. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A antigen, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigen, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂, and A₂B corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(ii) *Anti-B blood-grouping serum (human)*

Anti-B serum is derived from the blood of selected group A persons, who may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substance. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B antigen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency of the serum shall be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with reference standard of equivalent avidity.

(iii) Anti-A + Anti-B (group O) blood-grouping serum (human)

Anti-A + anti-B (group O) serum is derived from the blood of selected group O persons who may or may not have been immunised by group A and group B red corpuscles or group A and group B specific substances. Anti-A + anti-B (group O) serum agglutinates human red corpuscles containing A or B agglutinogens or both, i.e. those of group A including sub-groups A₁ and A₂, group B and group AB including sub-groups A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A or B agglutinogens, i.e. those of group O. It agglutinates human red corpuscles containing the A_x (A_y or A_o) antigen (which are not, in general, agglutinated by anti-A serum derived from group B donors).

POTENCY**Titration**

An anti-A + anti-B (group O) serum shall be titrated separately against suspensions of A₁ and A₂ corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent standard preparation. It shall also be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent standard preparation.

The potency of the serum shall in every case be not less than 64 International Units per ml.

Anti-A + anti-B (group O) blood-grouping serum used undiluted shall also give readily detectable agglutination of group A_x (A_y or A_o) corpuscles.

Determination of avidity

When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with equal volumes of suspensions of A₁ and A₂ cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same tests are performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity. When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or a reference preparation of equivalent avidity. When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A_x (A_y or A_o) cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than 5 minutes at a temperature between 18 and 25 °C.

(b) Sera of human origin for Rh grouping

Anti-Rh blood grouping sera, whatever their specificity, may be of either of two varieties differing in the conditions under which agglutination of homologous corpuscles is obtained. Certain sera commonly known as "complete" agglutinate corpuscles suspended in saline. With others, commonly known as "incomplete", agglutination can only be obtained in the presence of certain colloids such as bovine albumin or by means of other special techniques. The sera should be used under the conditions specified by the laboratory preparing them.

Some "incomplete" sera will also agglutinate homologous red corpuscles suspended in their own serum or plasma on slides.

The following requirements of potency for Rh grouping sera may need to be revised when International Standard Preparations become available.

(i) Anti-D ($\text{anti-}\text{Rh}_D$) blood-grouping serum (human)

Anti-D serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the D antigen of the Rh system. It reacts with human red corpuscles containing the D antigen, but not with human red corpuscles which do not contain the D antigen.

POTENCY

Titration

"Complete" anti-D sera shall have a titre not less than 32 against CcDee cells in a solution containing 9 gram sodium chloride per litre.

An "incomplete" anti-D serum shall be titrated against CcDee corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of Incomplete Anti-D ($\text{anti-}\text{Rh}_D$) or an equivalent reference preparation. It shall have a potency of not less than 32 International Units. Besides reacting with all red corpuscles containing the D antigen, the serum should, as far as possible, react with corpuscles containing the D^u antigen.

Determination of avidity

Anti-D sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson should, when mixed on a slide with an equal volume of a 40% to 50% suspension of CcDee corpuscles at approximately 40°C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(ii) Anti-C ($\text{anti-}\text{Rh}'$) blood-grouping serum (human)

Anti-C serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the C agglutinogen of the Rh system. It agglutinates suspensions of human red corpuscles containing the C antigen, but not with human red corpuscles, which do not contain the C antigen. In this connection the C antigen is regarded as including the C^w antigen.

Most diagnostic anti-C sera contain "complete" anti-C together with "incomplete" anti-D. These sera are therefore specific for the C antigen only when the cells under test are suspended in a solution containing 9 gram sodium chloride per litre.

POTENCY**Titration**

Anti-C sera ("complete" or "incomplete") should have a titre not less than 8 against Ccddee corpuscles.

Determination of avidity

Anti-C sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson (and which must not contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a suspension of Ccddee cells with a volume fraction of 0.4 to 0.5, at approximately 40 °C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(iii) Anti-E (anti-rh") blood-grouping serum (human)

Anti-E serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the E antigen of the Rh system. It reacts with human red corpuscles containing the E antigen.

POTENCY**Titration**

Anti-E sera ("complete" or "incomplete") should have a titre not less than 8 against cccddEe corpuscles.

Determination of avidity

Anti-E sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson (and which must contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a suspension of cccddEe cells with a volume fraction of 0.4 to 0.5, at approximately 40 °C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

(iv) Anti-D + C (anti-Rh_{orth}) blood-grouping serum (human)**Anti-D + E (anti-Rh_{orth}") blood-grouping serum (human)**

Sera of specificity anti-D + C and of specificity anti-D + E may be obtained directly from the blood of immunised individuals or may be prepared by mixing anti-D with anti-C or anti-E serum. In a given serum both antibodies must be simultaneously active under the conditions of reaction specified by the producer. Each serum must react with all types of red corpuscles which would react with either of the component antibodies, and must fail to react with red corpuscles which contain neither the C nor D antigen in the case of anti-D + C and neither D nor E antigen in the case of anti-D + E. The titres should not be less than those specified for the component antibodies, but in the case of anti-D + C (which is a frequent combination in the serum of immunised persons) it is desirable that the anti-C titre should not be less than 32 and in the case of anti-D + E it is desirable that the anti-E titre should not be less than 8. Where a serum is intended for use in the slide test of Diamond and Abelson, the times of agglutination for all reacting types of red corpuscles should not be less than those specified for the component antibodies.

B. REAGENTS OF NON-HUMAN ORIGIN

(a) Sera of animal origin

(i) *Anti-A blood-grouping serum (animal)*

Anti-A serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group A red corpuscles or group A specific substances. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A antigen, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigen, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂, and A₂B red corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension shall in each case first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(ii) *Anti-B blood-grouping serum (animal)*

Anti-B serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substances. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B antigen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the serum shall be not less than 64 International Units per ml.

1. The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(iii) *Anti-human-globulin serum (animal)¹*

Anti-human globulin serum for use in blood group serology must contain agglutinating antibodies against IgG globulin and agglutinating antibodies against complement factors. It is derived from the blood of animals immunised by the injection of human serum protein. It must agglutinate all human red corpuscles coated with human IgG and/or complement factors. Under the conditions specified by the manufacturers it does not agglutinate uncoated human red corpuscles, to whatever group they may belong.

Specificity

The specificity of an anti-human globulin serum for use in blood group serology must be tested with human red corpuscles coated with a variety of antibodies i.e. red corpuscles sensitised with human incomplete antibodies anti-D, anti-K and anti-Fya, red corpuscles sensitised with complement-binding incomplete antibodies anti-Le^a in the presence of fresh human serum, and red corpuscles sensitised with so-called "incomplete cold antibodies" and with tanned red corpuscles sensitised with human IgG and, finally, with 10 different samples of non-coated human red corpuscles with and without A and B antigens.

POTENCY

Titration

An anti-human globulin serum, as supplied, or at the dilution recommended on the label, shall strongly agglutinate human red corpuscles coated with a human incomplete anti-D serum, having a titre of 4 (or less) against D-positive corpuscles, when the titration is performed by the albumin replacement method. At the same dilution it shall agglutinate K-positive human red corpuscles sensitised with selected weak anti-K antibodies and Fy^a positive red corpuscles sensitised with selected weak anti-Fy^a antibodies.

It shall also, at the same or a different dilution, as specified on the label, agglutinate human red corpuscles sensitised with weak complement-binding incomplete anti-Le^a antibodies in the presence of fresh serum.

For clinical use it is desirable that the coating of all the types of incomplete antibodies above shall be detectable with a single dilution of the anti-human globulin serum.

1. Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), Lancet, iii 5
Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), Brit. J. exp. Path., 26, 255.

(b) Blood-grouping reagents of vegetable origin

(i) Anti-A blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-A reagent is prepared by extraction from the seeds or other parts of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti-A reagent agglutinates human red corpuscles containing A antigens, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigens, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A reagent shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂ and A₂B corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹.

The potency of the reagent shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A reagent is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(ii) Anti-B blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-B reagent is prepared by extraction from the appropriate part of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti-B reagent agglutinates human red corpuscles containing B antigen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B reagent shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the reagent shall not be less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B reagent is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

¹. The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

EXEMPLES D'ETIQUETTE
EXAMPLES OF LABEL

CONSEIL DE L'EUROPE

COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
 des réactifs pour la détermination des groupes sanguins*

*European Agreement on the exchange
 of blood-grouping reagents*

<p>(a) <i>sérum liquide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Laboratoire X, Amsterdam 2. Sérum anti-A (humain) 3. N₃Na 0,1 % 4. 5 ml 5. 7 septembre 1965 6. N° 1 2 3 4 	<p>(a) <i>fluid serum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Laboratory, Amsterdam 2. Anti-A serum (human) 3. Sodium Azide 0.1 % 4. 5 ml 5. 7th September, 1965 6. N° 1 2 3 4
<p>(b) <i>sérum desséché</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Laboratoire X, Amsterdam 2. Sérum anti-B (animal) 3. Mersalate 0,1 % 4. Reconstituer avec 5 ml d'eau distillée 5. 31 décembre 1968 6. N° 4321 	<p>(b) <i>dried serum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Laboratory, Amsterdam 2. Anti-B serum (animal) 3. Mersalate 0,1 % 4. To be reconstituted with 5 ml of distilled water 5. 31st December, 1968 6. N° 4321

EXEMPLE DE NOTICE

EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE

COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
des réactifs pour la détermination des groupes sanguins*

*European Agreement on the exchange
of blood-grouping reagents*

1. Laboratoire central de transfusion sanguine, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Sérum anti-E (anti-rh") (humain)
3. 10 ml
4. Date du dernier contrôle d'activité : 30 mai 1961
5. Date de péremption : 30 mai 1962
6. N° 5432
7. Les globules rouges à examiner doivent être lavés une ou plusieurs fois avec une solution saline de 9 g/l. Une suspension de globules rouges d'une fraction de volume d'environ 0,03 est préparée ensuite en mélangeant un volume ou une goutte de culot globulaire avec 30 volumes ou gouttes de solution saline isotonique. Avec un peu d'habitude, la concentration d'une suspension peut être évaluée de façon satisfaisante à l'œil nu.

Une petite goutte de sérum est déposée dans un tube à hémolyse (6 mm × 30 mm) à l'aide d'une pipette Pasteur. On ajoute ensuite une petite goutte de suspension de globules rouges. (Avec un peu d'habitude, on peut réaliser une économie considérable en distribuant le sérum et la suspension globulaire à l'aide de pipettes graduées à μ l). Le contenu du tube est mélangé

1. Central Blood Transfusion Laboratory, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Anti-E (anti-rh") serum (human)
3. 10 ml
4. Date du dernier control test : 30th May 1961
5. Expiry Date, 30th May 1962
6. No. 5432
7. The red blood cells to be tested are washed one or more times with a NaCl solution of 9 g/l. An erythrocyte suspension with a volume fraction of approximately 0.03 is prepared by mixing one volume or drop of packed red cells with 30 volumes or drops of isotonic NaCl-solution. With practice the strength of a suspension can be judged adequately by inspection.

A small drop of serum is delivered into a precipitin tube (6 mm × 30 mm) from a Pasteur pipette, and a similar drop of red corpuscle suspension is added. (With practice considerable economy can be achieved by delivering the serum and cell suspension from pipettes marked at a volume of 10 μ l). The contents of the tube are mixed and incubated at 37°C for two

et mis à incuber deux heures à 37 °C. Le contenu du tube est alors transporté et étalé avec précaution sur une lame de microscope. Si l'agglutination n'est pas clairement visible à l'œil nu, la lame est examinée au microscope pour établir si l'agglutination s'est produite et déterminer son intensité.

8. Conserver à une température inférieure ou égale à - 20 °C. Si le produit n'est pas utilisé le jour même de l'ouverture, ajouter 0,1 ml d'une solution de N₃Na à concentration de 100 g/l.
9. - Sérum humain anti-E ("anti-rh") : 5 ml
- Albumine bovine à 300 g/l : 5 ml
10. Ce réactif contient une substance d'origine humaine.

hours. The contents of the tube are then cautiously transferred to a microscope slide and gently spread upon it. Unless agglutination is unmistakable to the unaided eye the slide is examined for the presence and degree of agglutination under the microscope.

8. Store at -20 °C or below. If to be used after day of opening, add 0,1 ml of a solution containing 100 gram sodium azide per litre.
9. Human anti-E ("anti-rh") serum : 5 ml; solution containing 300 gram bovine albumin per litre : 5 ml
10. This product contains material of human origin.

ANNEXE AU PROTOCOLE
ANNEX TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
 des réactifs pour la détermination des groupes sanguins*
*European Agreement on the exchange
 of blood-grouping reagents*

Certificat

(article 4)

- Certificate

A NE PAS DÉTACHER DE L'ENVOI

NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

19..

(lieu) (date)
 (place)

Nombre de colis	Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge. The undersigned certifies that the shipment specified in the margin
Number of packages
.....
Désignation	préparé sous la responsabilité de prepared under the responsibility of
Marked
.....
Nº des lots	organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux
Batch No.	one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in
.....	spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré
.....	conformity with the specifications of the Protocol to the Agree-
.....	ment immédiatement au destinataire (nom et lieu).
.....	ment and can be delivered immediately to the consignee (name
.....	and place)

(cachet) (signature) (titre)
 (stamp) (signature) (title)

ADDITIONAL PROTOCOL TO THE EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGES OF BLOOD- GROUPING REAGENTS

The member States of the Council of Europe, Contracting Parties to the European Agreement of 14 May 1962 on the exchanges of blood-grouping reagents (hereinafter called "the Agreement"),

Having regard to the provisions of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, according to which "The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the blood-grouping reagents placed at their disposal by the other Parties";

Considering that so far as the member States of the European Economic Community are concerned, the undertaking to grant this exemption falls within the competence of the Community, which possesses the necessary powers in this respect by virtue of the treaty which instituted it;

Considering therefore that for the purpose of the implementation of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, it is necessary for the European Economic Community to be able to become a Contracting Party to the Agreement,

Have agreed as follows:

Article 1

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it. In respect of the Community, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature.

Article 2

1 This Additional Protocol shall be open for acceptance by the Contracting Parties to the Agreement. It shall

enter into force on the first day of the month following the date on which the last of the Contracting Parties has deposited its instrument of acceptance with the Secretary General of the Council of Europe.

2 However, this Additional Protocol shall enter into force on the expiration of a period of two years from the date on which it has been opened for acceptance, unless one of the Contracting Parties has notified an objection to the entry into force. If such an objection has been notified, paragraph 1 of this article shall apply.

Article 3

From the date of its entry into force, this Additional Protocol shall form an integral part of the Agreement. From that date, no State may become a Contracting Party to the Agreement without at the same time becoming a Contracting Party to the Additional Protocol.

Article 4

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council of Europe, any State having acceded to the Agreement and the European Economic Community of any acceptance or objection made under Article 2 and of the date of entry into force of this Additional Protocol in accordance with Article 2.

The Secretary General shall also notify the European Economic Community of any act, notification or communication relating to the Agreement.

Done at Strasbourg, the 29th day of September 1982, in English and in French, and opened for acceptance the 1st day of January 1983. Both texts are equally authentic and shall be deposited in a single copy in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each member State of the Council of Europe, to any State invited to accede to the Agreement and to the European Economic Community.

**EVROPSKI SPORAZUM
O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE
KRVNIH SKUPIN**

Vlade podpisnice držav članic Sveta Evrope so se

glede na to, da reagenti za določanje krvnih skupin niso na voljo v neomejenih količinah,

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

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

sporazumele o naslednjem:

1. člen

V tem sporazumu se izraz "reagenti za določanje krvnih skupin" nanaša na reagente človeškega, živalskega, rastlinskega in drugega izvora, ki se uporabljajo za določanje krvnih skupin in za odkrivanje krvnih neskladnosti.

Pogodbenica lahko z izjavo generalnemu sekretarju Sveta Evrope ob podpisu tega sporazuma ali ob deponirjanju svoje listine o ratifikaciji, odobritvi ali pristopu omeji uporabo tega sporazuma na reagente za določanje krvnih skupin človeškega izvora. To izjavo lahko kadar koli umakne z uradnim obvestilom generalnemu sekretarju Sveta Evrope.

2. člen

Pogodbenice se zavezujejo, da dajo reagente za določanje krvnih skupin na voljo drugim pogodbenicam, ki jih nujno 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 določanje krvnih skupin se dajo drugim pogodbenicam na voljo pod pogojem, da z njimi ne ustvarjajo dobička, da jih uporabljajo izključno v medicinske namene in da jih dobavljajo le organom, ki jih določijo njihove vlade.

4. člen

Pogodbenice potrjujejo, da upoštevajo določbe protokola k temu sporazumu.

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

Vsem pošiljkam reagentov za določanje krvnih skupin mora biti priložen certifikat, ki potrjuje, da so bili pripravljeni v skladu s specifikacijami v protokolu. Ta certifikat je narejen po vzoru iz priloge k protokolu.

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

5. člen

Pogodbenice ukrenejo vse potrebno, da so reagenti za določanje krvnih skupin, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oproščeni vseh uvoznih dajatev.

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 organov, pooblaščenih za izdajo certifikatov, določenih v 4. členu tega sporazuma.

Prav tako pošljejo seznam organov, pooblaščenih za distribucijo uvoženih reagentov za določanje krvnih skupin. Če je mogoče, naj bodo ti organi isti kot v 6. členu Evropskega sporazuma o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora.

7. člen

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

a) podpisom brez pridržka glede ratifikacije ali odobritve ali

b) podpisom s pridržkom glede ratifikacije ali odobritve, ki mu sledi ratifikacija ali odobritev.

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

8. člen

Ta sporazum začne veljati en mesec po dnevnu, ko tri članice Sveta v skladu s 7. členom tega sporazuma podpišejo sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali odobritve ali ga ratificirajo ali odobrijo.

Za vsako članico Sveta, ki pozneje podpiše sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali odobritve ali ki ga ratificira ali odobri, začne sporazum veljati en mesec po dnevnu podpisa ali dnevu deponiranja listine o ratifikaciji ali odobritvi.

9. člen

Odbor ministrov Sveta Evrope lahko po začetku veljavnosti tega sporazuma povabi katero koli državo nečlanico, da pristopi k temu sporazumu. Pristop začne veljati en mesec po dnevnu deponiranja listine o pristopu pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

10. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti članice Sveta in države, ki so pristopile k sporazumu, o:

a) datumu začetka veljavnosti tega sporazuma in imenih tistih članic, ki so ga podpisale brez pridržka glede ratifikacije ali odobritve ali ki so ga ratificirale ali odobrike,

b) deponirjanju vsake listine o pristopu v skladu z določbami 9. člena,

c) vsaki izjavi ali uradnem obvestilu, prejetem v skladu z določbami drugega odstavka 1. člena,

d) vsakem uradnem obvestilu, prejetem v skladu z določbami 11. člena, in o datumu začetka njegove veljavnosti,

e) vsaki spremembi protokola in njegove priloge po četrtem odstavku 4. člena.

11. člen

Ta sporazum velja nedoločen čas.

Vsaka pogodbenica lahko preneha uporabljati sporazum eno leto po uradnem obvestilu generalnemu sekretarju Sveta Evrope.

V potrditev tega so podpisani, ki so jih njihove vlade za to pravilno pooblastile, podpisali ta sporazum.

Sestavljen v Strasbourg 14. maja 1962 v angleškem in francoskem jeziku, pri čemer sta besedili enako verodostojni, v enem izvodu, ki se hrani v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar pošlje overjene kopije vladam podpisnic in vladam tistih držav, ki pristopijo k temu sporazumu.

**PROTOKOL K EVROPSKEMU SPORAZUMU
O IZMENJAVI REAGENTOV ZA DOLOČANJE
KRVNIH SKUPIN**

SPLOŠNE DOLOČBE

1. Specifičnost

Reagenti za določanje krvnih skupin¹ morajo reagirati z vsemi testiranimi krvnimi vzorci, ki vsebujejo antigen, ustrezen protitelesu ali drugi snovi, navedeni na etiketi.

Kadar se reagent uporablja skladno z metodo, ki jo priporoča proizvajalec, ne sme biti znakov za nobenega od naslednjih dejavnikov ali pojavov:

- a) hemolitične lastnosti,
- b) protitelesa ali druge snovi poleg navedenih na etiketi,
- c) bakterijske produkte, ki bi lahko povzročili lažno pozitivne ali lažno negativne reakcije,
- d) psevdoaglutinacijo s tvorjenjem rolojev,
- e) prozonske pojave.

2. Jakost

Titer reagenta merimo z zaporednimi dvakratnimi razredčitvami reagenta, ki ga preverjamo v ustrezem mediju. K vsaki razredčini dodamo enak volumen suspenzije rdečih krvnih celic. Titer je recipročna vrednost števila, ki predstavlja največje razredčenje reagenta, pri katerem nastopi reakcija. Pri izračunu razredčitve ne upoštevamo volumna suspenzije krvnih celic v skupnem volumnu.

Pri reagentih anti-A, anti-B kot tudi drugih, ki so za uporabo na stekleni ploščici, avidnost izrazimo s časom, ki je potreben za aglutinacijo na stekleni ploščici.

3. Mednarodni standardi in mednarodne enote

Mednarodne standarde je določila Svetovna zdravstvena organizacija za reagente anti-A in anti-B ter nekompletne reagente anti-D za določanje krvnih skupin; v postopku določanja so še standardi za reagente za določanje krvnih skupin drugih specifičnosti. Mednarodni standardni pripravek po definiciji vsebuje določeno število mednarodnih enot na mg ali ml; ta definicija je neodvisna od titrov, ugotovljenih z dodanimi določenimi suspenzijami² rdečih krvnih celic.

4. Stabilnost in rok uporabnosti

Vsek reagent mora obdržati zahtevane lastnosti najmanj eno leto, kadar je shranjen pod pogoji, ki jih priporoča proizvajalec.

¹ Ob sprejemanju te različice protokola in pripadajočih prilog so se predstavniki pogodbenic dogovorili, da v angleškem besedilu sporazuma izraz "blood incompatibilities" pomeni "blood grouping incompatibilities".

Dogovorjeno je bilo tudi, da je treba izraz "blood-grouping" v vezjem v angleškem besedilu sporazuma in protokola razumeti kot "blood grouping" brez vezava.

² Jakost reagentov za določanje krvnih skupin večine specifičnosti je izražena kot aglutinacijski titer, ugotovljen pri serijskem razredčenju reagenta in z dodano suspenzijo rdečih krvnih celic. Titer označuje zadnje razredčenje reagenta v seriji, ki še kaže mikroskopsko vidno aglutinacijo.

Jakost reagentov za določanje krvnih skupin, za katere obstajajo mednarodni standardni pripravki (trenutno anti-A in anti-B in nepopoln anti-D), se lahko izrazi v mednarodnih enotah* na podlagi titracije neznanega reagenta v primerjavi z mednarodnim standardom ali državnim podstandardom.

Mednarodni standardni pripravki serumov za določanje krvnih skupin so na voljo in ampulah, ki vsebujejo dehidriran človeški serum. Kadar sera anti-A in anti-B rekonstituiramo na volumen 1 ml, vsebujeta po definiciji 256 mednarodnih enot na ml. Dobiti ju je mogoče brezplačno pri Mednarodnem laboratoriju za standarde pri Svetovni zdravstveni organizaciji, *Statens Serum Institut*, København.

Rok uporabnosti reagenta v tekoči obliki, kot je ozначен na etiketi, ni daljši od enega leta od dneva zadnjega preverjanja njegove jakosti, ki zadosti zahtevam. S ponavljanjem preverjanja jakosti se rok njegove uporabnosti vsakokrat lahko podaljša za eno leto.

Rok uporabnosti reagentov v dehidrirani obliki, kot je naveden na etiketi, je v skladu z ugotovitvami preizkusov njihove stabilnosti in ga potrdijo državni kontrolni organi.

5. Shranjevanje

Reagente za določanje krvnih skupin lahko hranimo v tekočem ali v dehidriranem stanju. Dehidrirane reagente hranimo v atmosferi inertnega plina ali v vakuumu v steklenički, v kateri so bili dehidrirani in ki je zaprta tako, da se prepreči prodiranje vlage. Dehidrirani reagent ne sme izgubiti več kot 0,5 odstotka svoje mase po dodatnem 24-urnem sušenju v 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 lahko pristojni državni organ odloči, da se reagentu (ali kateri koli raztopini, ki je priložena dehidriranim reagentom) doda antisepтик in/ali antibiotik pod pogojem, da v prisotnosti dodane učinkovine reagent še vedno izpolnjuje zahteve glede specifičnosti in jakosti.

Serumi človeškega izvora za določanje krvnih skupin morajo vsebovati najmanj 2,5 mg proteinskega dušika na ml tekočega ali rekonstituiranega seruma.

Reagenti v tekočem stanju ali po rekonstituciji morajo biti prozorni in ne smejo vsebovati nobene usedline, gela ali vidnih delcev.

6. Obarvanje

Reagenti za določanje krvnih skupin za mednarodno izmenjavo naj ne bodo, če je le mogoče, umetno obarvani, vsaj dokler ni dosežen mednarodni dogovor o enotnem sistemu. Kakršen koli dodatek barvila ne sme motiti specifične reakcije.

7. Odmerjanje in volumen

Reagente za določanje krvnih skupin pripravimo in razdelimo tako in v takih volumnih, da reagent v eni steklenički poleg izvedbe testov z neznanimi krvnimi celicami zadostuje za izvedbo testov s pozitivnimi in negativnimi kontrolnimi krvnimi celicami. Volumen ene stekleničke je takšen, da vsebina, če je to potrebno, omogoča izvedbo ustreznih testov jakosti, opisanih v tem protokolu.

8. Dokumentacija in vzorci

Laboratorijski, ki proizvaja reagente, hrani pisno dokumentacijo o vseh fazah proizvodnje in kontrole reagentov za določanje krvnih skupin. Laboratorijski hrani ustrezne vzorce vseh izdanih reagentov tako dolgo, da lahko utemeljeno domneva, da serija ni več v uporabi.

Naslednja tabela prikazuje primer primerjalne titracije mednarodnega standardnega serumca anti-A (S) in "neznanega" reagenta anti-A (U) z rdečimi krvnimi celicami A₁ in rdečimi krvnimi celicami A_{2B}.

	Serum S	Reagent U	Serum S	Reagent U
Krvna celica A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Krv. celica A _{2B}	1 : 32	1 : 16	256	128
	titri (ugotovljeni)	titri (ugotovljeni)	enote (po definiciji)	enote (po primerjavi)

* Glej Bull, World Health Organization 1954, 10, 937, 941 – 1950, 3, 301

9. Klasifikacija reagentov

Reagenti, ki se uporabljajo za določanje krvnih skupin, lahko vsebujejo učinkovine človeškega, živalskega, rastlinskega (ali mineralnega) izvora, od katerih so nekatere aktivne sestavina, druge pa so dodatki za povečanje aktivnosti ali vzdrževanje stabilnosti reagentov.

Reagenti so iz tehničnih razlogov razdeljeni v tri kategorije glede na izvor svoje aktivne sestavine. To pa ne pomeni, da reagenti človeškega izvora vsebujejo izključno učinkovine človeškega izvora ali da živalski in rastlinski reagenti ne morejo vsebovati učinkovin človeškega izvora.

10. Etikete, kontrolni listi in certifikati

Na vsaki končni steklenički je nalepljena etiketa, natisnjena v angleškem in francoskem jeziku, v črni barvi na belem papirju z naslednjimi podatki:

1. ime in naslov proizvajalca;
 2. ime reagenta, kot je navedeno v naslovu ustreznih specifikacij;
 3. ime in količina antiseptika in/ali antibiotika, če sta prisotna in/ali navedba njune odsotnosti;
 4. volumen, ali če je reagent dehidriran, volumen in sestava tekočine, ki je potrebna za rekonstitucijo;
 5. rok uporabnosti;
 6. številka serije.
- Ta etiketa ali etiketa na kartonski škatli, v kateri je več posameznih stekleničk, ali kontrolni list, ki je priložen stekleničkam, vsebuje naslednje podatke:
1. polno ime in naslov proizvajalca;
 2. ime reagenta, kot je navedeno v naslovu ustreznih specifikacij;
 3. volumen, ali če je reagent dehidriran, volumen in sestava tekočine, ki je potrebna za rekonstitucijo;
 4. datum zadnjega preverjanja jakosti;
 5. rok uporabnosti (če obstaja);
 6. številka serije;
 7. ustrezen opis načina uporabe, ki ga priporoča proizvajalec;
 8. pogoji hranjenja neodprtih ampul in varnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati po odprtju ampul;
 9. natančna sestava, vključno z navedbo antiseptika in/ali antibiotika, če sta dodana;
 10. 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 etike te in kontrolnega lista sta priložena temu protokolu.

POSEBNE DOLOČBE

A. SERUMI ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN ČLOVEŠKEGA IZVORA

a) Serumi človeškega izvora za določanje krvnih skupin ABO

i) Serum anti-A za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-A pridobivamo iz krvi izbranih oseb skupine B, ki so bile imunizirane ali ne z rdečimi krvnimi celicami skupine A ali s specifično učinkovino skupine A. Serum anti-A aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen A, to je krvne celice krvnih skupin A in AB, vključno s

podskupinami A₁, A₂, A₁B in A₂B, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga A, to je krvnih celic krvnih skupin O in B.

JAKOST

Titracija

Serum anti-A titriramo ločeno za suspenzije krvnih celic A₁, A₂ in A₂B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom serum anti-A za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom. Jakost serum je v vsakem primeru najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-A na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumnom suspenzijo celic A₁, A₂ in A₂B z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se mora aglutinacija pojavit v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku serum anti-A za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

ii) Serum anti-B za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-B pridobivamo iz krvi izbranih oseb skupine A, ki so bile imunizirane ali ne z rdečimi krvnimi celicami skupine B ali s specifično učinkovino skupine B. Serum anti-B aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen B, to je krvne celice krvnih skupin B in AB, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga B, to je krvnih skupin O in A.

JAKOST

Titracija

Serum anti-B titriramo in dodamo suspenzijo krvnih celic skupine B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom serum anti-B za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom. Jakost serum je najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-B na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumnom suspenzijo celic skupine B z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se mora aglutinacija pojavit v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku serum anti-B za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

iii) Serum anti-A + anti-B (skupina 0) za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-A + anti-B (skupina 0) pridobivamo iz krvi izbranih oseb skupine 0, ki so bile imunizirane ali ne z rdečimi krvnimi celicami skupine A in skupine B ali s specifičnima učinkovinama skupine A in skupine B. Serum anti-A + anti-B (skupina 0) aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigene A ali B ali oboje, to je krvne celice skupine A vključno s podskupinama A₁ in A₂, skupine B in skupine AB vključno s podskupinama A₁B in A₂B, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antigenov A ali B, to je krvnih celic skupine 0. Aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen A_x (A_y ali A₀) (ki jih serum anti-A, pridobljen iz krvi krvodajalcev skupine B, običajno ne aglutinira).

JAKOST**Titracija**

Serum anti-A + anti-B (skupina 0) titriramo ločeno za suspenziji krvnih celic A₁ in A₂ vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom seruma anti-A za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim standardnim pripravkom. Titriramo ga tudi s suspenzijo krvnih celic skupine B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom seruma anti-B za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim standardnim pripravkom.

Jakost seruma je v vseh primerih najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Nerazredčeni serum anti-A + anti-B (skupina 0) za določanje krvnih skupin prav tako omogoča ugotavljanje aglutinacije rdečih krvnih celic skupine A_x (A_y ali A_o).

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-A + anti-B (skupina 0) na stekleni ploščici zmešamo z enakima volumenoma suspenzij celic A₁ in A₂ z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija pojavi v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku seruma anti-A za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo. Kadar serum anti-A + anti-B (skupina 0) na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumenom suspenzije celic B (skupina 0) z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija pojavi v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku seruma anti-B za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo. Kadar serum anti-A + anti-B (skupina 0) na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumenom suspenzije celic A_x (A_y ali A_o) z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija pojavi v največ 5 minutah pri temperaturi od 18 °C do 25 °C.

b) Serumi človeškega izvora za določanje krvnih skupin Rh

Serumi anti-Rh za določanje krvnih skupin, kakršna koli že je njihova specifičnost, so dveh vrst, ki se razlikujeta v pogojih, pod katerimi dosežemo aglutinacijo homolognih krvnih celic. Določeni serumi, splošno znani kot "kompletini", aglutinirajo krvne celice, suspendirane v fiziološki raztopini. Pri drugih, splošno znanih kot "nekompletini", lahko dosežemo aglutinacijo le v prisotnosti določenih koloidov, kot je goveji albumin, ali s pomočjo drugih posebnih metod. Serume je treba uporabljati pod pogojih, kot jih podrobno navaja laboratorij, ki je serume pripravil.

Nekateri "nekompletini" serumi aglutinirajo tudi homologne rdeče krvne celice, shranjene v njihovem lastnem serumu ali v plazmi na steklenih ploščicah.

Ko bodo mednarodni standardni pripravki na voljo, bo morda treba revidirati naslednje zahteve glede jakosti serumov za določanje krvnih skupin Rh.

i) Serum anti-D (anti-Rh₀) za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-D pridobivamo iz krvi ene ali več oseb, imuniziranih z antigenom D sistema Rh. Reagira s človeškimi rdečimi krvnimi celicami, ki vsebujejo antigen D, ne reagirajo pa z rdečimi krvnimi celicami, ki ne vsebujejo antiga D.

JAKOST**Titracija**

"Kompletini" serumi anti-D imajo titer najmanj 32 s celicami CcDee, suspendiranimi v raztopini, ki vsebuje 9 gramov natrijevega klorida na liter.

"Nekompletini" serum anti-D titriramo in dodamo krvne celice CcDee vzporedno z rekonstituiranim, toda nerazredčenim mednarodnem standardnem pripravkom nekompletnega anti-D (anti-Rh₀) ali z enakovrednim referenčnim pripravkom. Njegova jakost je najmanj 32 mednarodnih enot. Poleg reagiranja z vsemi rdečimi krvnimi celicami, ki vsebujejo antigen D, mora serum, kolikor je to mogoče, reagirati s krvnimi celicami, ki vsebujejo antigen D^u.

Določanje avidnosti

Serumi anti-D, ki so namenjeni uporabi v Diamondovem in Abelsonovem testu na stekleni ploščici, potem ko smo jih pri približno 40 °C na stekleni ploščici zmešali z enakim volumenom 40-50-odstotne suspenzije krvnih celic CcDee, pokažejo vidno aglutinacijo v 30 sekundah, aglutinacija pa mora biti končana v 120 sekundah.

ii) Serumi anti-C (anti-Rh') za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-C pridobivamo iz krvi ene ali več oseb, imuniziranih z antigenom C sistema Rh. Aglutinira suspenzije človeških rdečih krvnih celic, ki vsebujejo antigen C, ne aglutinirajo pa rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga C. V tej zvezi se za antigen C šteje, da vključuje antigen C^w.

Večina diagnostičnih serumov anti-C vsebuje "kompletne" anti-C skupaj z "nekompletne" anti-D. Navedeni serumi so zato specifični za antigen C le, kadar so celice, ki jih preverjamo, suspendirane v raztopini, ki vsebuje 9 g/l natrijevega klorida.

JAKOST**Titracija**

Serumi anti-C ("kompletini" ali "nekompletini") morajo imeti titer najmanj 8 s krvnimi celicami Ccddee.

Določanje avidnosti

Serumi anti-C, ki so namenjeni uporabi v Diamondovem in Abelsonovem testu na stekleni ploščici (in ki ne smejo vsebovati nobene oblike anti-D), morajo pokazati, potem ko smo jih pri približno 40 °C na stekleni ploščici zmešali z enakim volumenom suspenzije celic Ccddee z volumensko frakcijo od 0,4 do 0,5, vidno aglutinacijo v 30 sekundah, aglutinacija pa mora biti končana v 120 sekundah.

iii) Serum anti-E (anti-rh") za določanje krvnih skupin (humani)

Serum anti-E pridobivamo iz krvi ene ali več oseb, imuniziranih z antigenom E sistema Rh. Reagira s človeškimi rdečimi krvnimi celicami, ki vsebujejo antigen E.

JAKOST**Titracija**

Serumi anti-E ("kompletini" ali "nekompletini") morajo imeti titer najmanj 8 s krvnimi celicami ccddEe.

Določanje avidnosti

Serumi anti-E, ki so namenjeni uporabi v Diamondovem in Abelsonovem testu na stekleni ploščici (in ki ne smejo vsebovati nobene oblike anti-D), morajo pokazati, potem ko smo jih pri približno 40 °C na stekleni ploščici zmešali z enakim volumenom suspenzije krvnih celic ccddEe

z volumensko frakcijo od 0,4 do 0,5, vidno aglutinacijo v 30 sekundah, aglutinacija pa mora biti končana v 120 sekundah.

iv) Serum anti-D + C (*anti-Rh₀Rh'*) za določanje krvnih skupin (human)

Serum anti-D + E (*anti-Rh₀Rh''*) za določanje krvnih skupin (human)

Serume specifičnosti anti-D + C in specifičnosti anti-D + E pridobivamo neposredno iz krvi imuniziranih posameznikov, lahko pa jih pripravimo z mešanjem serumata anti-D s serumom anti-C ali anti-E. V danem serumu morajo biti oboje protitelesa aktivna hkrati pod pogoji reakcije, ki jih podrobno navaja proizvajalec. Vsak serum mora reagirati z vsemi vrstami rdečih krvnih celic, ki bi reagirale z enimi ali drugimi vsebovanimi protitelesi, ne smejo pa reagirati z rdečimi krvnimi celicami, ki ne vsebujejo niti antiga C ali D v primeru anti-D + C niti antiga D ali E v primeru anti-D + E. Titri morajo biti najmanj taki, kot so navedeni za posamezna protitelesa, toda v primeru anti-D + C (ki je pogosta kombinacija v serumu imuniziranih oseb) je zaželeno, da je titer anti-C najmanj 32, in v primeru anti-D + E je zaželeno, da je titer anti-E najmanj 8. Kadar je serum namenjen uporabi v Diamondovem in Abelsonovem testu na stekleni ploščici, morajo biti časi aglutinacije za vse reaktivne vrste rdečih krvnih celic najmanj taki, kot so navedeni za posamezna protitelesa.

B. REAGENTI, KI NISO ČLOVEŠKEGA IZVORA

a) Serumi živalskega izvora

i) Serum anti-A za določanje krvnih skupin (živalski)

Serum anti-A pridobivamo iz krvi živali, ki so bile imunizirane ali ne z rdečimi krvnimi celicami skupine A ali s specifičnimi učinkovinami skupine A. Serum anti-A aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen A, to je krvne celice krvnih skupin A in AB, vključno s podskupinami A₁, A₂, A₁B in A₂B, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga A, to je krvnih celic krvnih skupin 0 in B.

JAKOST

Titracija

Serum anti-A titriramo ločeno za suspenzije rdečih krvnih celic A₁, A₂ in A₂B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom serumata anti-A za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom. Jakost serumata je v vsakem primeru najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-A na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumnom suspenzijo celic A₁, A₂ in A₂B z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija posamezne suspenzije v vsakem primeru pojavi v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku serumata anti-A za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

ii) Serum anti-B za določanje krvnih skupin (živalski)

Serum anti-B pridobivamo iz krvi živali, ki so bile imunizirane ali ne z rdečimi krvnimi celicami skupine B ali s specifičnimi učinkovinami skupine B. Serum anti-B aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen B, to je

krvne celice krvnih skupin B in AB, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga B, to je krvnih skupin 0 in A.

JAKOST

Titracija

Serum anti-B titriramo in dodamo suspenzijo krvnih celic skupine B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom serumata anti-B za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom¹. Jakost serumata je najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-B na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumnom suspenzijo krvnih celic skupine B z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija posamezne suspenzije pojavi v najmanj dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku serumata anti-B za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

iii) Antiglobulinski serumi (živalski)²

Antiglobulinski serum za uporabo v serologiji krvnih skupin mora vsebovati aglutinacijska protitelesa proti globulinom IgG in aglutinacijska protitelesa proti faktorjem komplementa. Pridobivamo ga iz krvi živali, imuniziranih z injekcijo humanega serumskega proteina. Aglutinirati mora vse človeške rdeče krvne celice, prekrite s humanim IgG in/ali faktorji komplementa. V pogojih, ki jih podrobno navaja izdelovalec, ne aglutinira neprekritih človeških rdečih krvnih celic katere koli skupine.

Specifičnost

Specifičnost antiglobulinskega serumata za uporabo v serologiji krvnih skupin mora biti testirana s človeškimi rdečimi krvnimi celicami, prekritimi z raznolikimi protitelesi, to je rdečimi krvnimi celicami, senzibiliziranimi s človeškimi nekomplettnimi protitelesi anti-D, anti-K in anti-Fya, rdečimi krvnimi celicami, senzibiliziranimi z nekomplettnimi protitelesi anti-Le^a, ki vežejo komplement v prisotnosti svežega humanega serumata, in rdečimi krvnimi celicami, senzibiliziranimi s tako imenovanimi "nekomplettnimi hladnimi protitelesi", in s taniranimi rdečimi krvnimi celicami, senzibiliziranimi s humanim IgG, in končno, z 10 različnimi vzorci neprekritih človeških rdečih krvnih celic z antigeni A in B ali brez.

JAKOST

Titracija

Antiglobulinski serum, kot ga dostavljajo dobavitelji, ali v razredčini, ki je priporočena na etiketi, močno aglutinira človeške rdeče krvne celice, prekrite s humanim nekomplettnim serumom anti-D, ki ima titer 4 (ali manj), z D-pozitivnimi krvnimi celicami, ko titracijo izvajamo z metodo nadomešanja z albuminom. Pri enaki razredčitvi aglutinira K-pozitivne človeške rdeče krvne celice, senzibilizirane z izbranimi šibkimi protitelesi anti-K, in Fya pozitivne človeške rdeče krvne celice, senzibilizirane z izbranimi šibkimi protitelesi anti-Fya.

¹ Mednarodni standardni pripravek je človeškega izvora; enakovreden referenčni pripravek, če ga uporabljamo, je lahko človeškega izvora ali pa ne.

² Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. in Race, R.R. (1945), Lancet, iii 5 Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. in Race, R.R. (1945), Brit. J. exp. Path., 26, 255.

Prav tako pri enaki ali različni razredčitvi, kot je navedeno na etiketi, aglutinira človeške rdeče krvne celice, senzibilizirane s šibkimi nekompletnimi protitelesi anti-Le^a, ki vežejo komplement v prisotnosti svežega seruma.

Za klinično uporabo je zaželeno, da je prekritost z vsemi vrstami nekompletnih protiteles, navedenih zgoraj, mogoče odkriti z enkratno razredčino antiglobulinskega seruma.

b) Reagenti za določanje krvnih skupin rastlinskega izvora

i) Reagent anti-A za določanje krvnih skupin (rastlinski)

Reagent anti-A pripravljamo iz izvlečkov semen ali drugih delov ustreznih rastline, čemur sledi, če je potrebno, čiščenje. Reagent anti-A aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen A, to je krvne celice krvnih skupin A in AB, vključno s podskupinami A₁, A₂, A₁B in A₂B, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga A, to je krvnih celic krvnih skupin O in B.

JAKOST

Titracija

Reagent anti-A titriramo ločeno za suspenzije krvnih celic A₁, A₂ in A₂B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom seruma anti-A za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom¹.

Jakost seruma je v vsakem primeru najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-A na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumenom suspenzije celic A₁, A₂ in A₂B z volumen-

¹ Mednarodni standardni pripravek je človeškega izvora; enakovreden referenčni pripravek, če ga uporabljamo, je lahko človeškega izvora ali pa ne.

sko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija posamezne suspenzije pojavi v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku seruma anti-A za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

ii) Reagent anti-B za določanje krvnih skupin (rastlinski)

Reagent anti-B pripravljamo iz izvlečkov semen ali drugih delov ustreznih rastline, čemur sledi, če je potrebno, čiščenje. Reagent anti-B aglutinira človeške rdeče krvne celice, ki vsebujejo antigen B, to je krvne celice krvnih skupin B in AB, ne aglutinira pa človeških rdečih krvnih celic, ki ne vsebujejo antiga B, to je krvnih celic krvnih skupin O in A.

JAKOST

Titracija

Reagent anti-B titriramo in dodamo suspenzijo krvnih celic skupine B vzporedno z rekonstituiranim, vendar nerazredčenim mednarodnim standardnim pripravkom seruma anti-B za določanje krvnih skupin ali z enakovrednim referenčnim pripravkom¹. Jakost seruma je v vsakem primeru najmanj 64 mednarodnih enot na ml.

Določanje avidnosti

Kadar serum anti-B na stekleni ploščici zmešamo z enakim volumenom suspenzije celic B z volumensko frakcijo od 0,05 do 0,1, se aglutinacija pojavi v največ dvakratnem času, ki je potreben za izvedbo enakega testa na rekonstituiranem, vendar nerazredčenem mednarodnem standardnem pripravku seruma anti-B za določanje krvnih skupin ali z referenčnim standardom z enakovredno avidnostjo.

VZOREC ETIKETE

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin

a) Tekoči serum

1. ... laboratorij, Amsterdam
2. Serum anti-A (human)
3. Natrijev azid 0,1 %
4. 5 ml
5. 7. september 1965
6. Št. 1 2 3 4

b) Dehidrirani serum

1. ... laboratorij, Amsterdam
2. Serum anti-B (živalski)
3. Mersalate 0,1 %
4. Rekonstituirati s 5 ml destilirane vode
5. 31. december 1968
6. Št. 4321

VZOREC KONTROLNEGA LISTA

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin

1. Centralni laboratorij za transfuzijo krvi
1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Serum anti-E (anti-rh' ') (human)
3. 10 ml
4. Datum zadnjega preverjanja aktivnosti: 30. maj 1961
5. Rok uporabnosti: 30. maj 1962
6. Št. 5432

7. Rdeče krvne celice, ki jih preverjamo, je treba enkrat ali večkrat oprati z raztopino 9 g/l NaCl. Pripravimo 3-odstotno suspenzijo eritrocitov, tako da zmešamo eno volumensko enoto ali kapljico koncentriranih rdečih krvnih celic s 30 volumenskimi enotami ali kapljicami izotonične raztopine NaCl. Na podlagi izkušenj jakost suspenzije lahko ocenimo po videzu.

S Pasteurjevo pipeto kanemo kapljico seruma v precipitinsko epruveto (6 mm x 30 mm) in dodamo enako kapljico suspenzije rdečih krvnih celic. (Na podlagi izkušenj lahko dosežemo znaten prihranek, če serum in celično suspenzijo pipetiramo s pipeto z označenim volumenom 10 µl). Vsebino epruvete premešamo in dve uri inkubiramo pri 37 °C. Vsebino epruvete nato previdno prenesemo na objektno stekelce in jo rahlo razmažemo. Če aglutinacija ni dobro vidna s prostim očesom, preparat pregledamo pod mikroskopom, da ugotovimo prisotnost in stopnjo aglutinacije.

8. Hranimo pri -20 °C ali nižjih temperaturah. Če bo reagent, ki smo ga odprli, uporabljen naslednji dan, dodamo 0,1 ml raztopine, ki vsebuje 100 g/l natrijevega azida.

9. Human serum anti-E ("anti-rh"): 5 ml; raztopina, ki vsebuje 300 g/l govejega albumina: 5 ml.

10. Izdelek vsebuje snovi človeškega izvora.

PRILOGA K PROTOKOLU

Svet Evrope

Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin

Certifikat
(4. člen)

NE SME SE LOČITI OD POŠILJKE

..... 19.....
(kraj) (datum)

Število paketov Podpisani potrjuje, da je pošiljka, opisana ob robu,

..... za katere pripravo je odgovoren

Oznake eden od organov, navedenih v 6. členu sporazuma, pripravljena skladno s specifikacijami protokola k sporazumu in se lahko takoj dostavi prejemniku

(ime in kraj)

Številka serije

.....

(žig) (podpis) (naziv)

**DODATNI PROTOKOL
K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI
REAGENTOV ZA DOLOČANJE KRVNIH SKUPIN**

Države članice Sveta Evrope, pogodbenice Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin z dne 14. maja 1961 (v nadaljevanju "sporazum"), so se

ob upoštevanju določb prvega odstavka 5. člena sporazuma, po katerem "pogodbenice ukrenejo vse potrebno, da so reagenti za določanje krvnih skupin, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oproščeni vseh uvoznih dajatev",

glede na to, da je za odobritev te oprostitve državam članicam Evropske gospodarske skupnosti pristojna Skupnost, ki je za to pooblaščena na podlagi pogodbe, s katero je bila ustanovljena,

glede na to, da je za izvajanje prvega odstavka 5. člena sporazuma potrebno, da Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma, tako da ga podpiše. Za Skupnost začne sporazum veljati prvi dan v mesecu, ki sledi podpisu.

2. člen

1. Ta dodatni protokol je na voljo za sprejetje pogodbenicam sporazuma. Veljati začne prvi dan v mesecu, ki sledi

dnevu, ko zadnja pogodbenica deponira svojo listino o sprejetju pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

2. Ne glede na to začne ta dodatni protokol veljati po izteku dveh let od dneva, ko je dan na voljo za sprejetje, razen če ena od pogodbenic uradno izjavi, da nasprotuje začetku veljavnosti. Če je bilo uradno obveščeno o takem nasprotovanju, se uporabi prvi odstavek tega člena.

3. člen

Od dneva začetka veljavnosti je ta dodatni protokol sestavni del sporazuma. Po tem dnevu ne more nobena država postati pogodbenica sporazuma, ne da bi hkrati postala pogodbenica dodatnega protokola.

4. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti države članice Sveta Evrope, vsako državo, ki je pristopila k sporazumu, in Evropsko gospodarsko skupnost o vsakem sprejetju ali nasprotovanju po 2. členu in o datumu začetka veljavnosti tega dodatnega protokola v skladu z 2. členom.

Generalni sekretar tudi Evropsko gospodarsko skupnost uradno obvesti o vsakem aktu, uradnem obvestilu ali sporočilu, ki se nanaša na sporazum.

Sestavljen v Strasbourg 29. septembra 1982 v angleškem in francoskem jeziku in dano na voljo za sprejetje 1. januarja 1983. Besedili sta enako verodostojni in se v enem izvodu hrani v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar Sveta Evrope pošlje overjene kopije vsaki državi članici Sveta Evrope, vsaki državi, ki je povabljena, da pristopi k sporazumu, in Evropski gospodarski skupnosti.

3. člen

Za izvajanje sporazuma, protokola in dodatnega protokola skrbita Ministrstvo za finance in Ministrstvo za zdravstvo.

4. člen

Ta zakon začne veljati naslednji dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe.

Št. 500-02/00-4/1
Ljubljana, dne 19. julija 2000

Predsednik
Državnega zbora
Republike Slovenije
Janez Podobnik, dr. med. l. r.

- 106. Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv (MESIRT)**

Na podlagi druge alinee prvega odstavka 107. člena in prvega odstavka 91. člena Ustave Republike Slovenije izdajam

U K A Z

O RAZGLASITVI ZAKONA O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV (MESIRT)

Razglasjam Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv (MESIRT), ki ga je sprejel Državni zbor Republike Slovenije na seji 19. julija 2000.

Št. 001-22-143/00
Ljubljana, dne 27. julija 2000

Predsednik
Republike Slovenije
Milan Kučan l. r.

Z A K O N

O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV (MESIRT)

1. člen

Ratificirajo se Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv in Protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv, sklenjena v Strasbourgri 17. septembra 1974, ter Dodatni protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv, sklenjen v Strasbourgri 24. junija 1976.

2. člen

Sporazum, protokol in dodatni protokol se v izvirniku v angleškem jeziku in v prevodu v slovenskem jeziku glasijo:

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF TISSUE-TYPING REAGENTS

The member States of the Council of Europe, signatory hereto,

Considering that tissue-typing reagents are not available in unlimited quantities;

Considering that it is highly desirable that member States, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these tissue-typing reagents, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such tissue-typing reagents are subject to rules to be laid down jointly by the member States and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

1 For the purposes of this Agreement, the expression "tissue-typing reagents" refers to reagents of human, animal, plant and other origin, used for the determination of tissue-typing.

2 The provisions of Articles 2 to 6 of this Agreement shall also apply to cells of known antigenic composition to be used for the investigation of typing reagents.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make tissue-typing reagents available to other Parties who are in need of them and to charge only those costs of collection, processing and carriage of such substances and the cost (if any) of their purchase.

Article 3

Tissue-typing reagents shall be made available to the other Contracting Parties subject to the condition that no profit is made on them, and that they shall be used solely for medical and scientific, i.e. non-commercial, purposes and

shall be delivered only to laboratories designated by the governments concerned in accordance with Article 6 of this Agreement.

Article 4

1 The Contracting Parties shall certify that the provisions as laid down in the Protocol to this Agreement have been observed.

2 They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

3 All consignments of tissue-typing reagents shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in the Annex to the Protocol.

4 The Protocol and its Annex constitute an administrative arrangement and may be amended or supplemented by the governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

1 The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the tissue-typing reagents placed at their disposal by the other Parties.

2 They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary General of the Council of Europe, a list of the national and/or regional reference laboratories, empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement and to distribute imported tissue-typing reagents.

Article 7

1 This Agreement shall be open to signature by the member States of the Council of Europe, who may become Parties to it either by:

(a) signature without reservation in respect of ratification or acceptance, or
 (b) signature with reservation in respect of ratification or acceptance, followed by ratification or acceptance.

2 Instruments of ratification or acceptance shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 8

1 This Agreement shall enter into force one month after the date on which three member States of the Council shall have become Parties to the Agreement, in accordance with the provisions of Article 7.

2 As regards any member State who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification or acceptance or who shall ratify or accept it, the Agreement shall enter into force one month after the date of such signature or after the date of deposit of the instrument of ratification or acceptance.

Article 9

1 After the entry into force of this Agreement, the Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede thereto.

2 Such accession shall be effected by depositing with the Secretary General of the Council of Europe an instrument of accession which shall take effect one month after the date of its deposit.

Article 10

1 Any Contracting Party may at the time of signature or when depositing its instrument of ratification, acceptance or accession, specify the territories to which this Agreement shall apply.

2 Any Contracting Party may, when depositing its instrument of ratification, acceptance or accession or at any later date, by declaration to the Secretary General of the Council of Europe, extend this Agreement to any other territory or territories specified in the declaration and for whose international relations it is responsible or on whose behalf it is authorised to give undertakings.

3 Any declaration made in pursuance of the preceding paragraph may, in respect of any territory mentioned in such declaration, be withdrawn according to the procedure laid down in Article 11 of this Agreement.

Article 11

1 Any Contracting Party may, in so far as it is concerned, denounce this Agreement by means of a notification addressed to the Secretary General of the Council of Europe.

2 Such denunciation shall take effect six months after the date of receipt by the Secretary General of such notification.

Article 12

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council and any State which has acceded to this Agreement, of:

- (a) any signature without reservation in respect of ratification or acceptance;
- (b) any signature with reservation in respect of ratification or acceptance;
- (c) the deposit of any instrument of ratification, acceptance or accession;
- (d) any date of entry into force of this Agreement in accordance with Article 8 thereof;
- (e) any declaration received in pursuance of the provisions of paragraphs 2 and 3 of Article 10;
- (f) any notification received in pursuance of the provisions of Article 11 and the date on which denunciation takes effect;
- (g) any amendment of or supplement to the Protocol and its Annex under Article 4, paragraph 4, of this Agreement.

In witness whereof the undersigned, being duly authorised thereto, have signed this Agreement.

Done at Strasbourg, this 17th day of September 1974, in the English and French languages, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding States.

PROTOCOL TO THE AGREEMENT

GENERAL PROVISIONS

1. Specificity

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, react with all lymphocytes known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity(ies) mentioned on the label. They must not react with any cell known not to contain this antigen (these antigens).

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- (a) prozone effects,
- (b) anticomplementarity.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

These reagents must, when used according to the technique recommended by the producer, give complement fixation with all platelets known to contain the antigen(s) corresponding to the specificity(ies) mentioned on the label. They must not give complement fixation with any platelets known not to contain this antigen (these antigens).

When these reagents are used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any interfering serological phenomena such as:

- (a) prozone effects,
- (b) anticomplementarity.

2. Potency

A. Tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the reagent under study in inactivated AB serum from a donor negative for the antigen(s) corresponding to the antibody (antibodies) in the reagent who should also not have been immunised against tissue antigens by transfusion, pregnancy or other means. Each dilution is then tested with lymphocytes known to contain the corresponding antigen(s) in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

B. Tissue-typing reagents for use in a complement fixation technique on platelets

The titre of such a reagent is determined by making successive twofold dilutions of the reagent under study in 10% inactivated AB serum in Veronal buffer. Each serum is then tested with platelets known to contain the antigen homologous to the antibodies in the reagent, using the technique recommended by the producer. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a significantly positive reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension or any other additive in the total volume.

Further provisions, for tissue-typing reagents to be used in cytotoxic techniques on lymphocytes as well as for reagents to be used in a complement fixation technique on platelets:

3. Preservation

Tissue-typing reagents may be preserved in the liquid or in the dried state. Liquid reagents shall be kept at a temperature not above -70 °C, dried reagents at a temperature not above +4 °C.

Thawing and refreezing of the reagents during the period of storage must be avoided as much as possible.

Dried reagents shall be kept in an atmosphere of inert gas or *in vacuo* in the container in which they were dried and which shall be closed so as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0.5% of its weight when tested by further drying over phosphorous pentoxide at a pressure not exceeding 0.02mm of mercury for 24 hours.

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the producer may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent. In such cases the reagent must still fulfil the requirements for specificity and potency in the presence of the added substance.

The above also applies to any other additives such as anticoagulants. Reagents, after thawing or after reconstitution, should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

4. Stability and expiry date

Each reagent, when kept under the appropriate conditions of storage, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid state as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

The expiry date of reagents in the dried form as given on the label shall be in accordance with evidence obtained from experiments on stability.

5. Dispensing and volume

Tissue-typing reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles.

The volume in one container shall be such that the contents can, if necessary, be used for the performance of the appropriate tests for potency as described in this Protocol.

6. Records and samples

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of tissue-typing reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory, until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

7. Shipment

Frozen reagents must be shipped in such fashion that they remain frozen until arrival. Care must be taken to protect reagents against inactivation by the entry of CO₂. Dried reagents may be shipped at ambient temperatures.

8. Labels, leaflets and certificates

Two labels, one printed in English and one in French, in black on white paper, shall be affixed to each final container and shall contain the following information:

- (a) name and address of producer,
- (b) name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification,
- (c) name and amount of antiseptic and/or antibiotic, if present, or indication of absence,
- (d) the volume or, when the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution,
- (e) expiry date,
- (f) batch number,
- (g) conditions of storage,
- (h) results of the test for HB-Ag.

Moreover, these labels or the labels of the carton enclosing several final containers, or the leaflet accompanying the containers shall contain the following information:

- (a) full name and address of producer,
- (b) name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification,
- (c) the volume or, when the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution,

- (d) date of last potency test,
- (e) expiry date (if any),
- (f) batch number,
- (g) adequate description of the method of use recommended by the producer,
- (h) conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening,
- (i) exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any,
- (j) statement whether the product contains or does not contain material of human origin.

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annex to the present Protocol. Examples of label and leaflet are attached to the present Protocol.

SPECIFIC PROVISIONS¹

¹ To be completed under Article 4, paragraph 4, of the European Agreement on the Exchange of Tissue-typing Reagents.

EXEMPLE D'ÉTIQUETTE EXAMPLE OF LABEL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents*

1. Nom et adresse du producteur 2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A 3. 1 ml ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée 4. Date du dernier contrôle d'activité 5. Date de péremption 6. Numéro du lot 7. Technique à utiliser : lymphocytotoxicité NIH 8. A conserver à— ... (temp., etc.) 9. Composition 10. Le réactif contient du sérum humain	1. Name and address of the producer 2. Tissue-typing reagent anti HL-A 3. 1 ml or To be reconstituted with 1 ml of distilled water 4. Date of last potency test 5. Expiry date 6. Batch number 7. Technique to be used: NIH Lymphocytotoxicity 8. To be stored at— ... (temp. etc.) 9. Composition 10. The reagent contains human serum
--	---

Cette étiquette sera placée sur le colis renfermant plusieurs récipients définitifs.
This label must be attached to a container enclosing several final containers.

EXEMPLE DE NOTICE
EXAMPLE OF LEAFLET

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents*

- | | |
|---|--|
| 1. Laboratoire national de référence de groupage tissulaire,
1 Main Street, Metropolis, Westland | 1. National Tissue-Typing Reference Laboratory,
1 Main Street, Metropolis, Westland |
| 2. Réactif pour groupage tissulaire anti HL-A I | 2. Tissue-typing reagent anti HL-A I |
| 3. N ₂ Na 0.1 g% solution a été ajouté | 3. N ₂ Na 0.1 g% solution is added |
| 4. 1 ml
ou Reconstituer avec 1 ml d'eau distillée | 4. 1 ml
or To be reconstituted with 1 ml of distilled water |
| 5. Date de péremption le 5 décembre 1975 | 5. Expiry date 5 December 1975 |
| 6. Numéro du lot n° 7257 | 6. Batch number No. 7257 |
| 7. A conserver à — 70°C | 7. To be stored at — 70°C |
| 8. Résultat du test pour dépister le HB-Ag : négatif | 8. Result of the test for HB-Ag: negative |

Cette notice sera fixée sur chaque récipient définitif.
This leaflet must be affixed to each final container.

ANNEXE AU PROTOCOLE
ANNEX TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen sur l'échange de réactifs pour la détermination
des groupes tissulaires*

*European Agreement on the Exchange of
Tissue-Typing Reagents*

Certificat
(Article 4)
Certificate

A NE PAS DÉTACHER DE L'ENVOI
NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

 19		
Nombre de colis	(lieu) _____	(date) _____	
Number of packages			
Désignation Marqué	Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge The undersigned certifies that the shipment specified in the margin		
Nº des lots	préparé sous la responsabilité de prepared under the responsibility of		
Batch No.	organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifications one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immédiatement conformity with the specifications of the Protocol to the Agreement au destinataire (nom et lieu) and can be delivered immediately to the consignee (name and place)		
	(cachet) (stamp)	(signature) (signature)	(titre) (title)

**ADDITIONAL PROTOCOL
TO THE EUROPEAN AGREEMENT ON THE
EXCHANGE OF TISSUE-TYPING REAGENTS**

The member States of the Council of Europe signatory to the European Agreement on the Exchange of Tissue-typing Reagents (hereafter called the "Agreement") and to this Additional Protocol,

Having regard to the provisions of Article 5, paragraph 1 of the Agreement, according to which "the Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the tissue-typing reagents placed at their disposal by the other Parties";

Considering that so far as the member States of the European Economic Community are concerned, the undertaking to grant this exemption falls within the competence of the Community, which possesses the necessary powers in this respect by virtue of the Treaty which instituted it;

Considering therefore that for the purpose of the implementation of Article 5, paragraph 1 of the Agreement, it is necessary for the European Economic Community to be able to become a Contracting Party to the Agreement,

Have agreed as follows:

Article 1

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it.

Article 2

This Additional Protocol shall be open to signature by the States signatory to the Agreement, which may become Parties to the Additional Protocol in accordance with the procedure laid down in Article 7 of the Agreement.

Article 3

No State may become a Contracting Party to the Agreement without at the same time becoming a Contracting Party to this Additional Protocol, which forms an integral part of the Agreement.

Article 4

This Additional Protocol shall enter into force on the same date as the Agreement.

Article 5

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council and the European Economic Community of:

- a. any signature of this Additional Protocol;
- b. the deposit of any instrument of ratification or acceptance;
- c. the date of entry into force of this Additional Protocol.

In witness whereof, the undersigned, being duly authorised thereto, have signed this Protocol.

Done at Strasbourg, this 24th day of June 1976, in English and in French, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding Parties.

**EVROPSKI SPORAZUM
O IZMENJAVI REAGENTOV ZA TIPIZACIJO
TKIV**

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 tako 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 potrebujete, 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 priloga 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, opreščeni 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

laboratorijskih, 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. člen

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 deponiraju svoje listine o ratifikaciji, sprejetju ali pristopu določi ozemlje ali ozemlja, za katera se ta sporazum uporablja.

2. Pogodbenica lahko ob deponirjanju svoje listine o ratifikaciji, sprejetju ali pristopu ali kadar koli pozneje izjavu 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) deponirjanju 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 dočeb 11. člena, in datumu začetka veljavnosti odpovedi;
- g) vsaki sprememb 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.

Sestavljen v Strasbourg 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 ustreza 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 ustreza 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 razredčtvami reagenta, ki ga preverjam, v inaktiviranem serumu AB dajalca, ki nima antiga ali antigenov, ki ustreza 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 razredčtvami preizkušanega reagenta z 10% inaktiviranega seruma AB v veronalnem pufru. Vsak serum nato testiramo s trombociti, za katere je znano, da izražajo antigene, ki ustreza 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 antisepтик 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 antiokoagulante. Reagenti morajo biti po odmrznitvi ali rekonstituciji prozorni in ne smejo vsebovati nobene usedline, gela ali vidnih delcev.

4. Stabilnost in rok uporabnosti

Vsek 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 pozitvnimi in negativnimi kontrolnimi krvnimi telesci.

Volumen posamezne stekleničke mora omogočati, če je to potrebno, da se vsebina uporabi za ustrezeno 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 utelejeno 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 DOLOČBE¹

¹ Izpolnjen mora biti po četrtem odstavku 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 uporabnosti
 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.

KONTROLNI LIST

Svet Evrope

Evropski sporazum o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv

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 paketov Podpisani 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 in se lahko takoj dostavi prejemniku (ime in kraj).....

Številka serije

.....

..... (žig) (podpis) (naziv)

**DODATNI PROTOKOL
K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI
REAGENTOV ZA TIPIZACIJO TKIV**

Države članice Sveta Evrope, podpisnice Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv (v nadaljevanju "sporazum") in dodatnega protokola, so se

ob upoštevanju določb prvega odstavka 5. člena sporazuma, po katerem "pogodbenice ukrnejo vse potrebno, da so reagenti za tipizacijo tkiv, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oproščeni vseh uvoznih dajatev",

glede na to, da je za odobritev te oprostitve državam članicam Evropske gospodarske skupnosti pristojna Skupnost, ki je za to pooblaščena na podlagi ogovre, s katero je bila ustanovljena,

glede na to, da je za izvajanje prvega odstavka 5. člena sporazuma potrebno, da Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma, tako da ga podpiše.

2. člen

Ta dodatni protokol je na voljo za podpis državam članicam sporazuma, ki lahko postanejo pogodbenice dodatne-

ga protokola v skladu s postopkom, določenim v 7. členu sporazuma.

3. člen

Nobena država ne more postati pogodbenica sporazuma, ne da bi hkrati postala pogodbenica tega dodatnega protokola, ki je sestavni del sporazuma.

4. člen

Ta dodatni protokol začne veljati istega dne kot sporazum.

5. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti države članice Sveta Evrope in Evropsko gospodarsko skupnost o:

- a) vsakem podpisu tega dodatnega protokola,
- b) deponirjanju vsake listine o ratifikaciji ali sprejetju,
- c) datumu začetka veljavnosti tega dodatnega protokola.

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

Sestavljen v Strasbourg 24. junija 1976 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 podpisnici in državam, ki so pristopile.

3. člen

Za izvajanje sporazuma, protokola in dodatnega protokola skrbita Ministrstvo za finance in Ministrstvo za zdravstvo.

4. člen

Ta zakon začne veljati naslednji dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe.

Št. 500-02/00-6/1
Ljubljana, dne 19. julija 2000

Predsednik
Državnega zбора
Republike Slovenije
Janez Podobnik, dr. med. l. r.

- 107.** **Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora (MESZUC)**

Na podlagi druge alinee prvega odstavka 107. člena in prvega odstavka 91. člena Ustave Republike Slovenije izdajam

U K A Z

O RAZGLASITVI ZAKONA O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA (MESZUC)

Razglašam Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora (MESZUC), ki ga je sprejel Državni zbor Republike Slovenije na seji 19. julija.

Št. 001-22-139/00
Ljubljana, dne 27. julija 2000

Predsednik
Republike Slovenije
Milan Kučan l. r.

Z A K O N

O RATIFIKACIJI EVROPSKEGA SPORAZUMA O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA, PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA TER DODATNEGA PROTOKOLA K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA (MESZUC)

1. člen

Ratificirajo se Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, sklenjen v Strasbourgju 15. decembra 1958, Protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, sklenjen v Strasbourgju 19. aprila 1982, ter Dodatni protokol k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, sklenjen v Strasbourgju 29. septembra 1982 in dan na voljo za sprejetje 1. januarja 1983.

2. člen

Sporazum, protokol in dodatni protokol se v izvirniku v angleškem jeziku in v prevodu v slovenskem jeziku glasijo:

EUROPEAN AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

Preamble

The governments signatory hereto, being members of the Council of Europe,

Considering that therapeutic substances of human origin are by their very nature the result of an act of the human donor and therefore not available in unlimited quantities;

Considering that it is most desirable that member countries, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these therapeutic substances, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such therapeutic substances are subject to rules laid down jointly by the member countries and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

For the purposes of this Agreement, the expression "therapeutic substances of human origin" refers to human blood and its derivatives.

The provisions of this Agreement may be extended to cover other therapeutic substances of human origin by exchange of letters between two or more of the Contracting Parties.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make therapeutic substances of human origin available to other Parties who are in urgent need of them and to charge only those costs involved in the collection, processing and carriage of such substances.

Article 3

Therapeutic substances of human origin shall be made available to the other Contracting Parties subject to the express condition that no profit is made on them, that they shall be used solely for medical purposes and shall be delivered only to bodies designated by the governments concerned.

Article 4

The Contracting Parties shall certify that the minimum requirements with regard to the properties of the therapeutic substances, and the regulations on labelling, packing and dispatch, as laid down in the Protocol to this Agreement, have been observed.

They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

All consignments of therapeutic substances of human origin shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in Annex 1 to the Protocol.

The Protocol and its annexes may be amended or supplemented by the governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the therapeutic substances of human origin placed at their disposal by the other Parties.

They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary General of the Council of Europe, a list of the bodies empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement.

They shall also forward a list of bodies empowered to distribute imported therapeutic substances of human origin.

Article 7

The present Agreement shall be open to the signature of members of the Council of Europe, who may become Parties to it either by:

- a signature without reservation in respect of ratification, or

- b signature with reservation in respect of ratification followed by ratification.

Instruments of ratification shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 8

The present Agreement shall enter into force on the first day of the month following the date on which three members of the Council shall, in accordance with Article 7, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or shall have ratified it.

In the case of any member of the Council who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification, or who shall ratify it, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature or deposit of the instrument of ratification.

Article 9

The Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede to the present Agreement. Such accession shall take effect on the first day of the month following the deposit of the instrument of accession with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 10

The Secretary General of the Council of Europe shall notify members of the Council and acceding States:

- a of the date of entry into force of this Agreement and of the names of any members who have signed without reservation in respect of ratification or who have ratified it;
- b of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 9;
- c of any notification received in accordance with Article 11 and its effective date;
- d of any amendment to the Protocol or its annexes under Article 4, paragraph 4.

Article 11

The present Agreement shall remain in force indefinitely.

Any Contracting Party may terminate its own application of the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary General of the Council of Europe.

In witness whereof the undersigned, duly authorised thereto by their respective governments, have signed the present Agreement.

Done at Paris, this 15th day of December 1958, in the English and French languages, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding governments.

PROTOCOL TO THE EUROPEAN
AGREEMENT ON THE EXCHANGE OF THERAPEUTIC
SUBSTANCES OF HUMAN ORIGIN

PART I

GENERAL PROVISIONS

A. Labelling

A label printed in English and French, based on the appropriate model to be found in Annexes 2 to 10 to the Protocol, shall be affixed to each container or giving-set.

B. Packing and dispatch

Whole human blood shall be dispatched in containers in which a temperature of 4° to 6° C is maintained throughout the period of transport.

This condition is not required for the derivatives mentioned in the Protocol.

C. Products and apparatus

The products and apparatus referred to in Part II of this Protocol shall be sterile, non-pyrogenic and non-toxic.

It is recommended that the giving-set, as well as the solvents required for the dried products, be sent with each consignment.

D. Freedom from toxicity of plastic blood transfusion equipment

Equipment shall comply with the provisions set out in Annex II to this Protocol.

PART II

SPECIFIC PROVISIONS

1. Whole Human Blood

Whole Human Blood is blood which has been mixed with a suitable anti-coagulant, after collection from a human subject in normal health.

The blood shall not be obtained from a human subject :

(a) who is known to be suffering from or to have suffered from syphilis or hepatitis,

(b) whose blood has not been tested with negative results for evidence of syphilitic infection, or

(c) who is not, as far as can be ascertained after medical examination and the study of his antecedents, free from disease transmissible by blood transfusion.

The blood shall be withdrawn aseptically through a closed system of sterile tubing into a sterile container in which the anticoagulant solution has been placed before the container is sterilised. The equipment used must be pyrogen-free. When withdrawal is complete the container shall be immediately sealed and cooled to 4° to 6° C and not opened thereafter until immediately before the blood is to be used.

The blood will be collected into a citrate solution of acid reaction containing dextrose. No antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The volume of the anticoagulant solution must not exceed 220 ml per litre of the Whole Human Blood and the haemoglobin concentration must not less than 97 gram per litre.

Blood Group - The blood group under the ABO system shall have been determined by examination of both corpuscles and serum and that under the Rh system by examination of the corpuscles; using a separate sample of the donor's blood. When there is a national standard, or nationally recommended technique of blood grouping, that technique shall be used.

The term Rh negative is only to be used when specific tests have shown the absence of the antigens C, D, D^u and E. All other blood must be labelled Rh positive.

Blood exchange under this agreement should only be used for recipients of the corresponding ABO group.

Storage - Whole human blood shall be kept in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and stored at a temperature of 4° to 6° C until required for use, except during any period necessary for examination and transport at higher temperatures, any such period not to exceed thirty minutes after which the blood must immediately be cooled again to 4° to 6° C.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 2). The Rhesus group shall be written as "Positive" or "Negative" or, in abbreviated form, "POS" or "NEG".

1 bis. Human red cell concentrate

A human red cell concentrate is a unit of Whole Human Blood from which most of the plasma has been removed.

It contains most of the red cells of the unit from which it has been prepared ; other cell components may be present or may have been partially removed.

The liquid content of the concentrate will consist either of the residual plasma, or of an appropriate isotonic artificial aqueous solution added after the plasma was removed. The volume of red cells should constitute between 65 and 75% of the total volume of the product, but if a greater red cell concentration is applied the approximate percentage of erythrocyte volume (haematocrit) shall be indicated on the label.

All operations required in the preparation shall be carried out under aseptic conditions : decantation shall be carried out using a sterile, closed system and by compression only. No antiseptic or bacteriostatic agents should be added.

Blood group and storage - as for Whole Human Blood.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 2 bis). The Rhesus group shall be written as "Positive" or "Negative" or, in abbreviated form, "POS" or "NEG". If an artificial aqueous solution has been added, the label shall also indicate its volume and composition.

2. Dried Human Plasma

Dried Human Plasma is prepared by drying the supernatant fluids which are separated by centrifuging or by sedimentation from quantities of Whole Human Blood.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic or other substance shall be added. Dried Human Plasma shall be obtained by freeze-drying or by any other method which will avoid denaturation of proteins. The dried product shall be readily soluble in a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the substance was prepared. The protein concentration of the solution thus obtained must not be less than 45 gram per litre, and must not show visible evidence of the products of haemolysis. The haemagglutinin titre shall not be greater than 1:32.

Dried Human Plasma prepared from one or two donations of blood

Donations shown to contain dangerous levels of iso-haemolysins (determined using a sample of fresh serum) or any immune haemagglutinins shall be excluded. Unless the plasma is pooled and frozen within 48 hours of collecting the blood, the sterility of each unit shall be tested by culturing not less than 10 ml.

Dried Human Plasma prepared from pools of more than two donations

Pools shown to contain dangerous levels of immune haemagglutinins or of iso-haemolysins shall be excluded. To avoid untoward effects due to the products of bacterial growth in the plasma no individual donation shall be used if there is any evidence of bacterial contamination, and the sterility of each pool shall be tested by culturing not less than 10 ml. To minimize the risk of transmitting serum hepatitis, plasma should be prepared from pools which should contain not more than twelve

donations, or by any other method that has been shown to diminish the risk in comparable manner.

Solubility in water - Add a quantity of water equal to the volume of the liquid from which the sample was prepared; the substance dissolves completely within 10 minutes at 15° to 20° C.

Identification - Dissolve a known quantity of the product in a volume of water equal to the volume of the liquid from which it was prepared; the solution passes the following tests :

- (i) by precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins;
- (ii) to 1 ml add a suitable amount of thrombin or calcium chloride; coagulation occurs, which can be accelerated by incubation at 37° C.

Loss of mass on drying - When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, Dried Human Plasma must not lose more than 0.5% of its weight.

Sterility - The final product, after reconstitution, shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage - Dried Human Plasma must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 3).

3. Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction

Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction are preparations of that protein component which forms about 60% of the total protein mass in the plasma of Whole Human Blood.

The method of preparation used shall be one which produces a material meeting the requirements herein described. Regardless of whether the final product is liquid or dried, the preparation, after the addition of a suitable stabilising agent or agents, must have been heated in the liquid state in the final container at 60° C ± 0.5° C for 10 hours, in order to inactivate the agent causing serum hepatitis. During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added.

In preparations of Human Albumin, not less than 95% of the mass of the proteins present shall be albumin. In preparations of Human Plasma Protein Fraction, not less than 85% of the protein mass shall be albumin. In both preparations, more than 10 milligram immunoglobulin G per gram product shall be present.

When the final product is freeze-dried, it must contain not less than 950 milligram of protein per gram product.

When Human Plasma Protein Fraction is prepared as a solution it shall have a total protein concentration between 45 and 50 grams per litre.

When Human Albumin is prepared as a solution it shall have a total protein concentration not less than 45 gram per litre.

Solubility of the dried product - Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble.

Stability - By comparison of the solutions before and after heat treatment no evidence of significant denaturation of the proteins in solution shall have been detected as estimated by viscosity and turbidity measurements, ultracentrifugation and electrophoresis. The solution shall be substantially free from visible particles after heating at 57° C and after agitation in a mechanical shaker for 6 hours at this temperature.

Identification -

- (i) By precipitation tests with specific antisera, both preparations must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, it must be shown that the protein fraction having the mobility of the albumin component of normal human plasma, is not less than 95% of the protein mass in preparations of Human Albumin, or not less than 85% of the protein mass in preparations of Human Plasma Protein Fraction.

Sodium content and sodium concentration - The sodium content of salt-poor Human Albumin must not exceed 0.61 millimole per gram of albumin. In other preparations of Human Albumin and in Human Plasma Protein Fraction, the sodium concentration must not exceed 0.15 mole per litre of solution or reconstituted dried product.

Potassium concentration - The potassium concentration of Human Plasma Protein Fraction must not exceed 2 millimole per litre of solution or reconstituted dried product.

Acidity - The pH of either preparation shall be 6.8 ± 0.2 when measured at a temperature of 15 to 25 °C in a solution diluted to a protein concentration of 10 gram per litre by means of a solution containing 0.15 mole sodium chloride per litre.

Loss of mass on drying - Dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

Sterility - The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage - Dried Human Albumin must be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at a temperature below 20° C.

Solutions of Human Albumin and Human Plasma Protein Fraction must be kept in sterile containers, sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the appropriate model label (Annex 4). For solutions, the date of preparation is the date of heat treatment in the final container.

4. Human Normal Immunoglobulin

Human Normal Immunoglobulin is a preparation of the plasma proteins prepared from Whole Human Blood, containing the antibodies of normal adults. It is obtained from pooled liquid human plasma from not less than 1000 donors.

The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which prevents the transmission of serum hepatitis by the final product. In addition the method of preparation shall be such that the antibodies contained in the starting material shall be concentrated in an adequate amount in the final product. The procedure shall be shown, for each final preparation, to be satisfactory in this respect by titrating in the starting material and in the final product antibodies to at least one virus and one bacterial toxin. The antibodies chosen shall be those for which there are recognised methods of titration.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added; a suitable preservative and a stabilising agent may be added to the final preparation to maintain bacterial sterility and stability of the final product.

The final product is issued as a solution in which the immunoglobulin concentration shall be between 100 and 170 gram per litre.

Identification -

- (i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) By electrophoresis, using the moving boundary technique under acceptable and appropriate conditions, not less than 90% of the mass of the proteins have the mobility of the gamma component of the globulins of normal human plasma.

Stability - Both before and after heating the final solution at 37° C for 7 days there should be no visible evidence of precipitation or turbidity. It is advisable also to carry out tests using an ultracentrifugation method to determine the extent of degradation of the product to smaller molecular weight components. The method used should be one approved by the national control authority.

Acidity - The pH of the final solution shall be 6.8 ± 0.4 when measured at a temperature of 15 to 25 °C in a solution diluted to a protein concentration of 10 gram per litre by means of a solution containing 0.15 mole sodium chloride per litre.

Sterility - The final product shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage - Human Immunoglobulin solution must be kept in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms, protected from light and stored at a temperature of 4° to 6° C.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 5). The date of preparation is the date of filling the final container.

5. Human Specific Immunoglobulins

Human Specific Immunoglobulins contain antibodies against designated viral or bacterial agents. Therefore they may be prepared from pools of a limited number of donations.

The following human specific immunoglobulins are included in these requirements:

Human Immunoglobulin Anti-Tetanus
Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia.

Other specific immunoglobulins may be developed and when the appropriate international standard is in existence, they should be assayed in relation to that standard and their potency expressed in international units.

Human Immunoglobulin Anti-Vaccinia shall contain not less than 500 IU per ml of vaccinia antibody as determined by a neutralisation test on chorio-allantoic membranes or in tissue culture. Human Immunoglobulin Anti-Tetanus shall contain not less than 50 IU per ml of tetanus antitoxin as determined by a neutralisation test in animals.

Human Specific Immunoglobulins must further meet the requirements as described in section 4, Human Normal Immunoglobulin.

Depending on the antibody content, the immunoglobulin concentration of the final solution may vary between 100 and 170 gram per litre.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 5). In addition the label shall state the potency in international units in terms of the appropriate International Standard or International Reference Preparation.

6. Dried Human Fibrinogen

Dried Human Fibrinogen is a dried preparation which contains the soluble constituent of liquid human plasma which, on the addition of thrombin, is transformed to fibrin. The method of preparation used should be one which produces a material meeting the requirements herein prescribed and which minimises the risk of transmitting serum hepatitis. Plasma pools used in the preparation of fibrinogen should contain as few donations as possible.

During preparation no antiseptic or bacteriostatic substance shall be added. The final product shall be freeze-dried.

Solubility - Add water to the recommended volume; the dried preparation must be completely soluble. No precipitation shall occur within 60 minutes of reconstitution.

Identification -

- (i) By precipitation tests with specific antisera, it must be shown to contain only human plasma proteins.
- (ii) The freshly reconstituted product has the property of clotting on the addition of thrombin. When thrombin is added to a solution of Human Fibrinogen of the same concentration as that in fresh normal plasma, clotting shall occur in not more than twice the time taken for clotting to occur in fresh normal plasma after the addition of thrombin.
- (iii) Clottable protein. Not less than 50% of the total protein shall be clottable by thrombin.

Loss of mass on drying - Preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, must not lose more than 0.5% of their weight.

Sterility - The final product after reconstitution shall be sterile when examined by a suitable bacteriological method.

Storage - Human Fibrinogen shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in a vacuum in a sterile container, sealed so as to exclude micro-organisms and, as far as possible, moisture, protected from light and stored at the temperature recommended.

Labelling - The label on the container shall give all the information shown on the model label (Annex 6). The date of preparation is the date of placing into final solution before freeze-drying.

7. Dried or frozen human coagulation factor VIII

I. Requirements applying to donors

Donors must be in good health and, in particular, free of any communicable disease, in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

II. Requirements applying to preparations

Sterility and atoxicity - The final product must be sterile and pyrogen-free. Where cryoprecipitation is performed in plastic bags, the product must not contain organic solvent or other foreign substances present in the freezing mixture. The passage of such products through the walls of the plastic bag can be prevented by placing the bag in a second impermeable bag during the whole period of immersion. The risk of the plastic bag tearing during storage in the frozen state can be reduced by keeping each bag in a protective box.

Erythrocytes, leukocytes and platelets - Centrifuging should be such as to eliminate the formed elements of the blood as soon and as completely as possible after its collection.

Solubility - The addition of the indicated quantity of appropriate solvent must result in the complete solution of the dry product in less than 30 minutes at 37° C. Small and easily separable aggregates of fibrinogen may persist.

Stability - The preparation conserved at 20° C. must not show any sign of precipitation within three hours after it has been dissolved.

Potency - The reconstituted preparation should contain the indicated minimum quantity of factor VIII, one unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

Absence of irregular antibodies and, if the preparation is intended for patients of any ABO group, a titre of anti-A and anti-B antibodies not exceeding 32.

Identification - Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains only human plasma proteins

Loss of mass on drying - Freeze-dried preparations, when dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours must not lose more than 1.5 per cent of their weight.

Storage - Human factor VIII shall be stored in the deep frozen state at a temperature under - 30° C, and in the freeze-dried state below 5° C, and protected from light. The dried preparation shall be kept in an atmosphere of nitrogen or in vacuo, in a sterile vial, stoppered so as to exclude all micro-organisms and, as far as possible, all humidity. Storage in the frozen state shall not exceed six months, in the dried state one year, unless the preparation has been retested for minimum required potency.

III Labelling

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 7).

8. Dried human coagulation factor IX

I. Requirements applying to donors

Donors must be in good health and, in particular, free from any communicable disease in accordance with the criteria adopted for dried human plasma.

II. Requirements applying to the concentrate

Sterility and atoxicity - The final product, tested by appropriate methods must be sterile, pyrogen-free and free from undesirable vaso-depressor or respiratory effects. The test for absence of vaso-depressor effects, should be performed on a dog or cat.

Solubility - The addition of the indicated quantity of the solvent must result in complete solution in 10 minutes at 37° C.

Thromboplastin activity and absence of free thrombin - The recalcification time of a normal plasma measured at 37° C in the presence of an equal volume of various dilutions of the reconstituted product, must not be less than 40 seconds. The reconstituted product, with an equal volume of fibrinogen (3 g/l) added to it, must not coagulate within six hours at 37 °C.'

Potency - The reconstituted preparation must contain the indicated minimum quantity of factor IX, 1 unit corresponding to the potency of 1 ml of average normal fresh plasma, the potency being determined by a method approved by the competent national authority.

Yield and stability in vivo - The method of preparation must be such that the injection of a dose of 50 units per kg body weight, rapidly administered intravenously, using several batches of material given to several patients, shall cause, in 15 minutes, in the absence of a specific inhibitor and in basal conditions, an average rise of not less than 300 units per litre plasma, and of the persistence, after 24 hours of an average rise of not less than 60 units per litre plasma.'

Identification - Precipitation tests with specific antisera shall show that the product contains solely human plasma proteins.

Loss of mass on drying - When dried over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours, the product must not lose more than 1.5 per cent of its weight.

Storage - The preparations must be stored dry at a temperature below 5° C. The period of storage must not exceed two years, unless the potency of the preparation has been re-tested.

III. Labelling

The label on the preparation shall give all the information shown on the model label (Annex 8).

ANNEXE 1 AU PROTOCOLE
ANNEX 1 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

Certificat

(Article 4)

Certificate

A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI

NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT

..... 19.....
(lieu) (date)
..... (place)

Nombre de colis
Number of packages

Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge
The undersigned certifies that the shipment in the margin

Désignation
Marked

..... préparé sous la responsabilité de
..... prepared under the responsibility of

Nº des lots
Batch No.

..... organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu)
..... one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement, is in conformity with the specifications of the Protocol to the Agreement and can be delivered immediately to the consignee (name and place)

(cachet) (signature) (titre)
(stamp) (signature) (title)

ANNEXE 2 AU PROTOCOLE
ANNEX 2 TO THE PROTOCOLCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer) :
2. Sang Humain Total
Whole Human Blood
3. Numéro de référence) :
Reference number) :
4. Groupe sanguin) :
Blood-group) :
5. Groupe Rh) :
Rh-group) :
6. ml (solution anticoagulante
(anti-coagulant solution
..... g glucose/l
..... mole (citrate disodique/l
(disodium citrate/l
..... ml (de sang
(blood
7. Titre d'iso-hémolysines) (déterminé
Iso-haemolysin titre) (determined
(non déterminé
(not determined
8. Date de prélèvement) :
Date of collection) :

Date de péremption) :
Date of expiry) :
9. Conserver de 4° à 6° C.
Store at 4° to 6° C.
10. Ne pas utiliser en cas de signe visible quelconque d'altération.
Not to be used if there is any visible evidence of deterioration.

**ANNEXE 2bis AU PROTOCOLE
ANNEXE 2bis TO THE PROTOCOL**

**CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE**

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer)
2. Concentré de globules rouges humains
Human red cell concentrate
3. Numéro de référence) :
Reference Number)
4. Groupe sanguin) :
Blood group)
5. Groupe Rh) :
Rh-group)
6. ... ml préparé à partir de ... ml de sang
... ml prepared from ... ml of blood
7. Volume et composition de l'anti-coagulant utilisé) :
Volume and composition of anti-coagulant used)
8. Date de prélèvement) :
Date of collection)

Date de préparation) :
Date of preparation)

Date de péremption) :
Date of expiry)
9. Conserver de 2° à 6° C.
Store at 2°C to 6°C.
10. Soluté artificiel ajouté) volume :
Artificial aqueous solution added) composition :

ANNEXE 3 AU PROTOCOLE
ANNEX 3 TO THE PROTOCOLCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer) :
2. Plasma Humain Désséché
Dried Human Plasma
3. Numéro de référence) :
Reference number) :
4. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
5. Le plasma reconstitué contient :
The reconstituted plasma contains :
..... g glucose/l
..... mole (citrate disodique / l
 (disodium citrate / l
..... g/l (concentration de protéines (au moins)
 (protein concentration (at least)
6. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange) :
Number of individual donations in pool) :
7. Date de préparation) :
Date of preparation) :
Date de péremption) :
Date of expiry) :
8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
Store, protected from light, below 20°C.
9. A utiliser immédiatement après la reconstitution.
To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 4 AU PROTOCOLE
ANNEX 4 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
 de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
 of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
 Name and address of the producer) :
2. Albumine Humaine Desséchée
 Dried Human Albumin
3. Numéro du lot) :
 Batch number) :
4. Albumine) g
 Albumin) g
 Stabilisateur) nature , g/l (en solution reconstituée
 Stabilizer) (in reconstituted solution
 Sodium mmol/g (d'albumine
 Sodium mmol/g (albumin
5. Date de préparation) :
 Date of preparation) :
 Date de péremption) :
 Date of expiry) :
6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
 Reconstituted with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
7. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.
 Store, protected from light, below 20° C.
8. A injecter immédiatement après reconstitution.
 To be used immediately after reconstitution.

ANNEXE 4 (suite 1)
ANNEX 4 (continued 1)

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer) :
2. Solution d'Albumine Humaine) ml
Human Albumin Solution) ml
3. Numéro du lot) :
Batch number) :
4. Albumine) g/l
Albumin) g/l
Stabilisateur) nature , g/l
Stabilizer) nature , g/l
Sodium : mmol/g (d'albumine
(albumin
5. Date de préparation) :
Date of preparation) :
Date de péremption) :
Date of expiry) :
6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.
Store, protected from light, at 4° to 6° C.
7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôts.
Not to be used unless clear and free from deposits.

ANNEXE 4 (suite 2)
ANNEX 4 (continued 2)CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer) :
2. Solution Stable de Protéines Plasmatiques Humaines) ml
Plasma Protein Fraction) ml
3. Numéro du lot) :
Batch number) :
4. Albumine) g/l
Albumin) g/l
Stabilisateur) nature , g/l
Stabilizer) nature , g/l
Sodium : mmol/l
5. Date de préparation) :
Date of preparation) :
Date de péremption) :
Date of expiry) :
6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.
Store, protected from light, at 4° to 6° C.
7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.
Not to be used unless clear and free from deposits.

ANNEXE 5 AU PROTOCOLE
ANNEX 5 TO THE PROTOCOLCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur)
Name and address of the producer) :
2. Immunoglobuline Humaine Normale
Human Normal Immunoglobulin
3. Numéro du lot)
Batch number) :
4. Protéines totales) g/l
Total protein) g/l
Autres substances ajoutées) nature , g/l
Other material introduced) nature , g/l
Volume total)
Total volume) ml
5. Date de préparation)
Date of preparation) :
Date de péremption)
Date of expiry) :
6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6° C.
Store, protected from light, at 4° to 6° C.
7. Ne pas injecter par voie intraveineuse.
Not for intravenous injection.

ANNEXE 6 AU PROTOCOLE
ANNEX 6 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

*Accord européen relatif à l'échange
de substances thérapeutiques d'origine humaine*

*European Agreement on the exchange
of therapeutic substances of human origin*

1. Nom et adresse du producteur) :
Name and address of the producer)
 2. Fibrinogène Humain Desséché
Dried Human Fibrinogen
 3. Numéro du lot) :
Batch number)
 4. Protéine coagulable) g
Clottable protein) g
Autres substances ajoutées) nature , g/l (de la solution reconstituée
Other material introduced) (reconstituted solution)
 5. Date de préparation) :
Date of preparation)
Date de péremption) :
Date of expiry)
 6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
Reconstitute with ml sterile, pyrogen-free, distilled water.
 7. Nombre déprélèvements individuels dans le mélange)
Number of individual donations in pool)
8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
Store, protected from light, below 20°C.
 9. A injecter immédiatement après la reconstitution.
To be used immediately after reconstitution.

**ANNEXE 7 AU PROTOCOLE
ANNEX 7 TO THE PROTOCOL
CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE**

Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine
European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin

1. Nom et adresse du producteur)
Name and address of the producer)
 2. Facteur VIII de coagulation humain congelé ou :
Facteur VIII de coagulation humain desséché ou :
Frozen human coagulation factor VIII or :
Dried human coagulation factor VIII
 3. Méthode de préparation)
Method of preparation)
 4. Numéro du lot)
Batch number)
 4. Quantité minimale de facteur VIII, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée
Minimum quantity of factor VIII, quantity of total proteins, nature and quantity of any added substance
 5. Nature et volume du solvant)
Nature and volume of solvent)
 6. Nombre de donneurs par lot)
Number of donors per batch)
 7. Titre des hémagglutinines non supérieur à I : 32
Groupe sanguin ABO ou
Haemagglutinin titer not greater than I : 32
ABO blood group or
 8. Date de préparation)
Date of preparation)
 9. Date de péremption)
Date of expiry)
 0. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à - 30° C ou desséché à une température inférieure à 5° C.
Store, protected from light and frozen at a temperature below - 30° C or in the dry state at a temperature below 5° C.
 1. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à 20° C.
After reconstitution of the product, inject intravenously, immediately or at the latest after 3 hours of storage at 20° C.

ANNEXE 8 AU PROTOCOLE
ANNEX 8 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine
European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin

1. Nom et adresse du producteur) :
 Name and address of the producer) :
2. Facteur IX de coagulation humain desséché :
 Autres facteurs de coagulation présents :
 Dried human coagulation factor IX :
 Other blood coagulation factors present :
 Méthode de préparation) :
 Method of preparation) :
3. Numéro du lot) :
 Batch number) :
4. Quantité minimale de facteur IX, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée :
 Minimum quantity of factor IX, quantity of total proteins, nature and quantity of any added substance :
5. Nature et volume du solvant) :
 Nature and volume of solvent) :
6. Nombre de donneurs par lot) :
 Number of donors per batch) :
7. Date de préparation) :
 Date of preparation) :
8. Date de péremption) :
 Date of expiry) :
9. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 5° C.
 Store, protected from light at a temperature below 5° C.
10. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse
 After reconstitution of the product, inject immediately by the intravenous route.

ANNEXE 9 AU PROTOCOLE
ANNEX 9 TO THE PROTOCOLCONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine
European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin

1. Nom et adresse du producteur)
Name and address of the producer)

2. Eau distillée, stérile et apyrogène
Sterile, pyrogen-free distilled water

Pour la reconstitution du Plasma Humain Desséché
de l'Albumine Humaine Desséchée
du Fibrinogène Humain Desséché
ou des Facteurs VIII et IX humains de coagulation desséchés

For the reconstitution of Dried Human Plasma
Dried Human Albumin
Dried Human Fibrinogen
or Dried Human coagulation Factors VIII and IX

3. Quantité)
Quantity) ml

ANNEXE 10 AU PROTOCOLE
ANNEX 10 TO THE PROTOCOL

CONSEIL DE L'EUROPE
COUNCIL OF EUROPE

Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine
European Agreement on the exchange of therapeutic substances of human origin

1. Nom et adresse du producteur)
Name and address of the producer) :

2. Dispositif à Injection
Giving-set

Dispositif pour l'administration du Sang Humain Total, du Plasma Humain Desséché Reconstitué, de l'Albumine Humaine, des Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, du Fibrinogène Humain ou du Facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché ou du Facteur IX de coagulation humain desséché.

Giving-set for the administration of Whole Human Blood, Reconstituted Dried Human Plasma, Human Albumin, Human Plasma Protein Fraction, Human Fibrinogen or of Dried or Frozen Human coagulation Factor VIII or Dried Human coagulation Factor IX.

ANNEX II TO THE PROTOCOL

COUNCIL OF EUROPE

*European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances
of Human Origin***FREEDOM FROM TOXICITY OF PLASTIC
BLOOD TRANSFUSION EQUIPMENT****I. Chemical tests**

The tests are intended to be applied to plastics blood transfusion equipment. This equipment consists of two main categories:

- (1) plastics containers for the collection, separation and storage of blood and blood products;
- (2) plastics sets for taking and giving blood.

The tests shall be carried out on the materials after they have been sterilised by the method to be used in the final sterilisation of the equipment. These materials shall include:

- 1) the plastics used to make the containers,
- 2) the tubing used in the containers and
- 3) the blood-taking and giving sets.

The tests on containers shall be carried out before the containers are filled with anticoagulant solution. However, if the tests are carried out on containers which have been filled with anticoagulant solution, the limit tests in Section III on the anticoagulant solution itself shall be taken into account when evaluating the results of the tests on the container.

The manufacturer of the transfusion equipment is required to disclose to the appropriate health authority the detailed formulations of the plastics material or materials and other materials used in the manufacture of the equipment, the source of the components of the material or materials and their methods of manufacture (or

alternatively, the compound reference numbers), details of manufacture of the equipment, the nature of any processing additives and adhesives and the method of sterilisation. No change shall be permitted in any of the foregoing without prior submission to and approval of the appropriate health authority.

Each batch of raw material used in the manufacture of the equipment shall be identified by a batch number, which shall be recorded by the manufacturer of the equipment together with the identification numbers of all batches of transfusion equipment made from it and the results of all tests relevant to these batches.

Every practicable precaution must be taken to reduce the risk of adventitious contamination at each stage of the manufacturing process.

A. Preparation of extract and blank

(a) A total test as described below requires 1250 cm² plastics (total surface area, both sides, of a plastics sample in sheet form with surface area of 625 cm²). The sample - without any printing or label on it - should be cut into pieces of not more than 10 cm².

For tubing the length (L) in cm is calculated as follows :

$$L = \frac{1250}{3.14 (D_1 + D_2)}$$

D₁ = inner diameter in cm

D₂ = outer diameter in cm

The tubing should be cut lengthwise into sections measuring approximately 10 cm. For the extraction 10 ml of water is used per surface area of 50 cm².

(b) The pieces of plastics film or tubing should be placed in a container of borosilicate glass with 250 ml pyrogen-free distilled water obtained from an efficient still having glass condensation surfaces and collecting tubes.¹ The opening of the container is covered with an inverted beaker and the container is then heated in saturated steam at 110°C for 30 minutes (autoclaving) and then quickly cooled to room temperature and the volume adjusted to 250 ml with pyrogen-free distilled water. It is of no significance if the plastics specimens tend to stick together slightly.

¹. If the plastics have been in contact with an anticoagulant solution, the pieces should first be placed in a similar container with cold distilled water (100 ml) and shaken several times. This should be repeated once.

Heat-sensitive plastics material, instead of being heated in an autoclave, may be heated at 70° C for 72 hours.

A blank preparation is made in a corresponding manner omitting the plastics.

B. Tests on the extract

1. Oxidisable matter

To 20 ml of the extract in an Erlenmeyer flask of borosilicate glass add 20 ml of 2 millimole potassium permanganate solution per litre and 1.0 ml of 1 mole sulphuric acid per litre and boil the mixture for 3 minutes. Cool the solution rapidly and add 0.1 g of potassium iodide and 5 drops of starch solution. Titrate with a solution containing 10 millimole sodium thiosulphate per litre. At the same time carry out a blank titration. The difference in the volume of thiosulphate used in the two titrations does not exceed 2.00 ml a solution containing 10 millimole sodium thiosulphate per litre.

2. Chloride

The extract complies with a suitable limit test for chloride equivalent to not more than 11.2 µmole chloride per litre.

3. Ammonia

The extract complies with a suitable limit test for ammonia equivalent to not more than 120 µmole NH₃ per litre.

4. Phosphoric Acid - Phosphate

The extract complies with the limit test for phosphate.

Limit test for phosphate

Evaporate 25 ml of the extract almost to dryness in a Kjeldahl flask, cool the residue, add 2 drops sulphuric acid and 1 ml nitric acid, heat the mixture until white fumes appear, then cool. Add 1 drop of perchloric acid and heat gently for half an hour. Cool the residue and add water to 25 ml. Transfer 10 ml of the solution to a 25 ml titration flask, add 8 ml ammonium molybdate-sulphuric acid solution and 2 ml of freshly prepared solution of ascorbic acid, having a concentration of 100 g/l. Heat on a water bath at 50 °C for thirty minutes, cool and dilute the mixture to 25 ml. The green or blue colour of the solution is not more intense than that obtained by treating 25 ml of the blank solution in the same manner.

5. Acidity or alkalinity

10 ml of the extract is not coloured red on the addition of 2 drops of phenolphthalein solution and requires not more than 0.4 ml solution containing 10 millimole

sodium hydroxide per litre to produce a red colour. After removal of the colour by the addition of 0.08 ml solution containing 10 millimole hydrochloric acid per litre, the addition of 5 drops of methyl red solution produces a red or orange-red colour.

6. Residue on evaporation

Evaporate 100 ml of the extract to dryness on a water bath and dry at 105°C to constant weight. The residue weighs not more than 5.0 mg.

7. Clarity and colour

The extract when viewed through a thickness of 5 cm is clear and colourless when compared with the blank.

8. Taste and smell

The extract compared with the blank is odourless and tasteless.

9. Special elements

The extract complies with suitable limit tests for

- (i) any of the following elements : arsenic, chromium, copper, lead, silicon, silver and tin, equivalent to 1 µg/g
- (ii) cadmium, equivalent to 0.1 µg/g

10. Residue on ignition

1.0 g of the plastics material when ignited to constant weight leaves not more than 1 mg of residue.

11. Heavy metals

Dissolve the residue on ignition in the minimum quantity of a solution of 2 mole hydrochloric acid per litre, heating if necessary. Carry out a suitable limit test for heavy metals. The plastics material complies with a limit not exceeding 5 micro-grammes per gramme as calculated as Pb.

II. Biological tests

- (1) A test for undue toxicity shall be carried out in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets, using extract A, and on each new batch of materials of the approved formulations, using extract B, by the procedure specified in the national pharmacopoeia or some other method approved by the national control authority. (Extracts A and B are defined in the note below.)

(2) A test for freedom from pyrogens shall be carried out in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets, using extract A, and on each new batch of materials of the approved formulation, using extract C, and in the routine control of containers and taking and giving sets, using extract C, by the procedure specified in the national pharmacopoeia or some other method approved by the national control authority.

The incidence of pyrogen testing, using extract C, shall be decided by the national control authority.

(Extracts A and C are defined in the note below.)

(3) A test for haemolytic effects in buffered systems shall be performed in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers and taking and giving sets and on each new batch of materials of the approved formulations using the extract described in paragraph I. A above. (For method and acceptable limit, see Appendix to the present Annex.)

(4) A test for the in vivo survival of red cells shall be carried out in the initial evaluation of plastics formulations intended for the fabrication of containers for blood. If any change is made in the agreed formulation, the test shall be repeated. (For suggested methods and acceptable limit, see Appendix to the present Annex.)

Note

Extract A is prepared by adding to the extract described in I.A above pyrogen-free sodium chloride to a final concentration of 9 gram per litre.

Extract B :

Transfusion Set. Fill a transfusion set as completely as possible with sterile pyrogen-free solution containing 9 gram sodium chloride per litre, clamp the ends securely and immerse the filled set completely for 1 hour in water maintained at 85 °C. Collect the contents on the set.

Plastics Container. If the container is filled with anti-coagulant solution it should be emptied and rinsed twice with 250 ml portions of sterile pyrogen-free distilled water at a temperature of 20 °C. Fill the container with 100 ml sterile pyrogen-free solution containing 9 gram sodium chloride per litre, close it securely and immerse it for 1 hour in a horizontal position in water maintained at 85 °C. Collect the contents of the container.

Extract C :

Transfusion Set. Pass 40 ml portions of sterile pyrogen-free sodium chloride solution of a concentration of 9 gram per litre, at room temperature through not less than ten transfusion sets at a flow rate of approximately 10 ml per minute and pool the effluents. Test the solution obtained.

Plastics Container. Empty. Pass 100 ml portions of sterile pyrogen-free solution containing 9.0 gram sodium chloride per litre, at room temperature through the collecting tubes of not less than four plastic containers, allow to remain in the containers for ten minutes and pool the effluent by discharging through the transfer tubes. Test the solution obtained.

Plastics Container with anticoagulant (See paragraph III).

APPENDIX

BIOLOGICAL TEST : LIMITS AND METHODS

A. Test for undue toxicity

(See Item II, 1 of Annex above) : limit as specified in national pharmacopoeia.

B. Test for freedom from pyrogens

(See Item II, 2 of Annex above) : limit as specified in national pharmacopoeia.

C. Test for haemolytic effects in buffered systems

(See Item II, 3 of Annex above) :

(a) Limit :

A salt solution equivalent to a solution containing 5.0 gram NaCl per litre, in so far as electrolyte osmotic action is concerned, shall not produce a haemolysis value higher than 10% and a salt solution of 4.0 gram per litre shall not differ by more than 10% in haemolysis value from that caused by the corresponding control solution.

(b) Method :

From the primary buffer stock solution for haemolysis three solutions are prepared : 30 ml buffer stock solution and 10 ml water (solution a_0), 30 ml buffer stock solution and 20 ml water (solution b_0) and 15 ml buffer stock solution and 85 ml water (solution c_0).

To each of three centrifuge tubes (1, 2 and 3), 1.40 ml extract are added. To tube 1 is added 0.10 ml a_0 , to tube 2, 0.10 ml b_0 and to tube 3, 0.10 ml c_0 , thus obtaining salt solutions equivalent to solutions containing 5.0 (tube 1), 4.0 (tube 2) and 1.0 gram NaCl per litre (tube 3) insofar as electrolyte osmotic action is concerned. To each tube is added 20 µl fresh, well mixed heparinised human blood. The tubes are put into a water bath at 30 °C (± 1 °C) for 40 minutes. Then three solutions con-

taining 3.0 ml a_0 and 12.0 ml water (solution a_1) 4.0 ml b_0 and 11.0 ml water (solution b_1), and 4.75 ml b_0 and 10.25 ml water (solution c_1) are prepared.'

To the first tube is added 1.50 ml of a_1 , to the second 1.50 ml of b_1 and to the third 1.50 ml of c_1 . The tubes are centrifuged for 5 minutes at 2,000 to 2,500 rpm in a swing-out centrifuge. Concurrently, control solutions, in which the extract is replaced with water, are prepared for each of the concentrations.

The extinction at 540 nm of the liquid layer is measured. Buffer stock solution for haemolysis is used as blank. The haemolysis value in per cent is calculated according to the following formula :

$$\frac{E_{\text{exp}}}{E_{100\%}} \times 100$$

where $E_{100\%}$ = extinction for the solution containing an equivalent of 1.0 gram salt per litre

and E_{exp} = extinction for the solutions containing an equivalent of 4.0 and 5.0 gram salt per litre respectively

Buffer stock solution for haemolysis

90.0 g sodium chloride, 13.7 g anhydrous disodium phosphate and 1.90 g anhydrous monosodium phosphate are dissolved in distilled water and made up to 1000.0 ml.

D. Test for the in vivo survival of red cells

(See Item II, 4 of Annex above) :

(a) Limit :

Of the erythrocytes on whole human blood with ACD anticoagulant, which has been stored for 21 days at 4 - 6 °C, at least 70% shall have a post-transfusion survival time of 24 hours. This can be determined according to one of the methods proposed in (b) below.'

(b) Suggested methods :

1. Method of ISO/TC/76/WGD/3, App. E.
2. Ashby Technique - Ashby, W. The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man.
J. Exp. Med. 29 : 267 - 82, 1919.

Young L.E., Platzer, R.F. and Rafferty, J.A. Differential agglutination of human erythrocytes.

J. Lab. Clin. Med. 32 : 489 - 501, 1947.

3. The Gibson-Scheitlin method - Gibson, J.G. and Scheitlin, W.A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage.
J. Lab. Clin. Med. 46 : 679 - 88, 1955.
4. The Strumia method - Strumia, M.M., Taylor, L., Sample A.B., Colwell, L.S. and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.
Blood 10 : 429 - 40, 1955.
5. Cr⁵¹ - I¹²⁵ technique - Button, L.N., Gibson, J.G. and Walter, C.W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.
Transfusion 5 : 143 - 148, 1965.
6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21 : 241, 1971.

III. Requirements for anticoagulant solution in plastics containers

Each container shall contain the quantity and formulation of anticoagulant solution indicated on the label for the volume of blood to be collected.

The anticoagulant solution and/or the ingredients used in its preparation shall satisfy the requirements of the national pharmacopoeia of the country concerned.

The anticoagulant solution shall satisfy the requirements of the national pharmacopoeia of the country concerned with regard to limits for heavy metals, the absence of particulate matter, freedom from toxicity and pyrogenicity.

3. The Gibson-Scheitlin method - Gibson, J.G. and Scheitlin, W.A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage.
J. Lab. Clin. Med. 46 : 679-88, 1955.
4. The Srumia method - Srumia, M.M., Taylor, L., Sample A.B., Colwell, L.S. and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51.
Blood 10 : 429-40, 1955.
5. Cr⁵¹-I¹²⁵ technique - Button, L.N., Gibson, J.G. and Walter, C.W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.
Transfusion 5 : 143-148, 1965.
6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21 : 241, 1971.

III. Prescriptions relatives à la solution anticoagulante contenue dans les récipients en matière plastique

Chaque récipient doit contenir la quantité de solution anticoagulante spécifiée sur l'étiquette pour le volume de sang à prélever; la formulation de cette solution doit être celle qui est indiquée sur l'étiquette pour ledit volume de sang.

La solution anticoagulante et/ou les produits qui entrent dans sa préparation doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé.

La solution anticoagulante doit satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé relatives aux limites pour les métaux lourds, à l'absence de matières solides, à l'innocuité et à l'apyrogénéité.

Done at Strasbourg, this 19th day of April 1982

**ADDITIONAL PROTOCOL
TO THE EUROPEAN AGREEMENT ON THE
EXCHANGE OF THERAPEUTIC SUBSTANCES
OF HUMAN ORIGIN**

The member States of the Council of Europe, Contracting Parties to the European Agreement of 15 December 1958 on the exchange of therapeutic substances of human origin (hereinafter called "the Agreement"),

Having regard to the provisions of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, according to which, "The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the therapeutic substances of human origin placed at their disposal by the other Parties";

Considering that so far as the member States of the European Economic Community are concerned, the undertaking to grant this exemption falls within the competence of the Community, which possesses the necessary powers in this respect by virtue of the treaty which instituted it;

Considering therefore that for the purpose of the implementation of Article 5, paragraph 1, of the Agreement, it is necessary for the European Economic Community to be able to become a Contracting Party to the Agreement,

Have agreed as follows:

Article 1

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it. In respect of the Community, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature.

Article 2

1 This Additional Protocol shall be open for acceptance by the Contracting Parties to the Agreement. It shall

enter into force on the first day of the month following the date on which the last of the Contracting Parties has deposited its instrument of acceptance with the Secretary General of the Council of Europe.

2 However, this Additional Protocol shall enter into force on the expiration of a period of two years from the date on which it has been opened for acceptance, unless one of the Contracting Parties has notified an objection to the entry into force. If such an objection has been notified, paragraph 1 of this article shall apply.

Article 3

From the date of its entry into force, this Additional Protocol shall form an integral part of the Agreement. From that date, no State may become a Contracting Party to the Agreement without at the same time becoming a Contracting Party to the Additional Protocol.

Article 4

The Secretary General of the Council of Europe shall notify the member States of the Council of Europe, any State having acceded to the Agreement and the European Economic Community of any acceptance or objection made under Article 2 and of the date of entry into force of this Additional Protocol in accordance with Article 2.

The Secretary General shall also notify the European Economic Community of any act, notification or communication relating to the Agreement.

Done at Strasbourg, the 29th day of September 1982, in English and in French, and opened for acceptance the 1st day of January 1983. Both texts are equally authentic and shall be deposited in a single copy in the archives of the Council of Europe. The Secretary General of the Council of Europe shall transmit certified copies to each member State of the Council of Europe, to any State invited to accede to the Agreement and to the European Economic Community.

EVROPSKI SPORAZUM O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA

Uvod

Vlade podpisnice tega sporazuma, članice Sveta Evrope, so se

glede na to, da zdravilne učinkovine človeškega izvora že po svoji naravi izhajajo iz dejansa človeškega darovalca in torej niso na voljo v neomejenih količinah,

glede na to, da je nadvse zaželeno, da si države članice v duhu evropske solidarnosti med seboj pomagajo pri oskrbi s temi zdravilnimi učinkovinami, če se pokaže potreba po njih,

glede na to, da je tako medsebojna pomoč možna le, če glede lastnosti in uporabe teh zdravilnih učinkovin veljajo pravila, ki jih skupaj določijo države članice, in če se pri uvozu odobrijo ustrezne olajšave in oprostitve,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

V tem sporazumu se izraz »zdravilne učinkovine človeškega izvora« nanaša na človeško kri in njene pripravke.

Določbe tega sporazuma se lahko z izmenjavo pisem med dvema ali več pogodbenicami razširijo na druge zdravilne učinkovine človeškega izvora.

2. člen

Pogodbenice se zavezujejo, da dajo zdravilne učinkovine človeškega izvora na voljo drugim pogodbenicam, ki jih nujno potrebujejo, če imajo dovolj zalog za lastne potrebe, in da zaračunajo le stroške zbiranja, predelave in prevoza teh učinkovin.

3. člen

Zdravilne učinkovine človeškega izvora se dajo drugim pogodbenicam na voljo pod izrecnim pogojem, da z njimi ne ustvarjajo dobička, da jih uporabljajo izključno v medicinske namene in da jih dobavljajo le organom, ki jih določijo njihove vlade.

4. člen

Pogodbenice potrjujejo, da upoštevajo minimalne zahote glede lastnosti zdravilnih učinkovin in predpise o označevanju, pakiranju in pošiljanju, kot so določeni v protokolu k temu sporazumu.

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

Vsem pošiljkam zdravilnih učinkovin človeškega izvora mora biti priložen certifikat, ki potrjuje, da so bile pripravljene v skladu s specifikacijami v protokolu. Ta certifikat je narejen po vzorcu iz Priloge 1 k protokolu.

Protokol in njegove priloge lahko vlade pogodbenic tega sporazuma spremenijo ali dopolnijo.

5. člen

Pogodbenice ukrenejo vse potrebno, da so zdravilne učinkovine človeškega izvora, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oprošcene vseh uvoznih dajatev.

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

6. člen

Pogodbenice si po generalnem sekretarju Sveta Evrope pošljejo seznam organov, pooblaščenih za izdajo certifikatov, določenih v 4. členu tega sporazuma.

Prav tako pošljejo seznam organov, pooblaščenih za distribucijo uvoženih zdravilnih učinkovin človeškega izvora.

7. člen

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

- a) podpisom brez pridržka glede ratifikacije ali
- b) podpisom s pridržkom glede ratifikacije, ki mu sledi ratifikacija.

Listine o ratifikaciji se deponirajo pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

8. člen

Ta sporazum začne veljati prvi dan v mesecu, ki sledi dnevnu, ko tri članice Sveta v skladu s 7. členu tega sporazuma podpišejo sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali ga ratificirajo.

Za vsako drugo članico Sveta, ki pozneje podpiše sporazum brez pridržka glede ratifikacije ali ga ratificira, začne sporazum veljati prvi dan v mesecu, ki sledi temu podpisu ali deponiraju listine o ratifikaciji.

9. člen

Odbor ministrov Sveta Evrope lahko povabi katero kolikrato nečlanico, da pristopi k temu sporazumu. Pristop začne veljati prvi dan v mesecu po deponiraju listine o pristopu pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

10. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti članice Sveta in države, ki so pristopile k sporazumu, o:

- a) datumu začetka veljavnosti tega sporazuma in imenih tistih članic, ki so ga podpisale brez pridržka glede ratifikacije ali so ga ratificirale,
- b) deponiraju vsake listine o pristopu v skladu z 9. člonom,
- c) vsakem uradnem obvestilu, prejetem na podlagi 11. člena, in datumu začetka njegove veljavnosti,
- d) vsaki spremembi protokola ali njegovih prilog po četrtem odstavku 4. člena.

11. člen

Ta sporazum velja nedoločen čas.

Vsaka pogodbenica lahko preneha uporabljati sporazum eno leto po uradnem obvestilu generalnemu sekretarju Sveta Evrope.

V potrditev tega so podpisani, ki so jih njihove vlade za to pravilno pooblastile, podpisali ta sporazum.

Sestavljen v Parizu 15. decembra 1958 v angleškem in francoskem jeziku, pri čemer sta besedili enako verodostojni, v enem izvodu, ki se hrani v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar pošlje overjene kopije vsem vladam podpisnic in vladam tistih držav, ki pristopijo k temu sporazumu.

**PROTOKOL
K EVROPSKEMU SPORAZUMU
O IZMENJAVI ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA**

I. DEL

SPLOŠNE DOLOČBE

A. Označevanje

Etiketa, natisnjena v angleščini in francoščini, narejena po ustreznem vzorcu, ki je v prilogah od 2 do 10 tega protokola, je nalepljena na vsak vsebnik ali set za dajanje.

B. Pakiranje in pošiljanje

Polno človeško kri posiljamo v vsebnikih, v katerih je temperatura ves čas transporta od 4 °C do 6 °C. Ta pogoj ni predpisani za pripravke, navedene v protokolu.

C. Pripravki in oprema

Pripravki in oprema, ki so navedeni v drugem delu tega protokola, so sterilni, apirogeni in netoksični. Priporočamo, da se vsaki pošiljki priložijo set za dajanje kot tudi predpisana topila za dehidrirane pripravke.

D. Netoksičnost plastične opreme za transfuzijo krvi

Oprema je v skladu z določbami, določenimi v prilogi 11 tega protokola.

II. DEL

POSEBNE DOLOČBE

1. Polna človeška kri

Polna človeška kri je kri, ki je mešana z ustreznim antikoagulantom po odvzemu zdravemu krvodajalcu.

Krvi ne odvzamemo krvodajalcu:

a) za katerega vemo, da ima ali je prebolel sifilis ali hepatitis,

b) čigar krvni testi na okužbo s sifilisom niso bili negativni,

c) ki ima, kolikor je mogoče ugotoviti z zdravniškim pregledom in iz podatkov o boleznih v družini, bolezen, ki je prenosljiva s transfuzijo krvi.

Odvezem opravimo v aseptičnih pogojih s pomočjo zaprtega sistema sterilnih cevk v sterilni vsebnik, v katerega smo pred sterilizacijo dali antikoagulantno raztopino. Uporabljena oprema mora biti apirogena. Po končanem odvzemu vsebnik nemudoma zapremo in ohladimo na 4 °C do 6 °C; ne smemo ga odpirati do trenutka, ko bo kri uporabljena.

Kri zbiramo v citratni raztopini kisle reakcije, ki vsebuje dekstrozo. Ne dodajamo antiseptičnih ali bakteriostatičnih učinkovin. Volumen antikoagulantne raztopine ne sme presegati 220 ml/l polne človeške krvi in koncentracija hemoglobina ne sme biti manjša od 97 g/l.

Krvna skupina – Krvno skupino po sistemu AB0 je treba določiti s pregledom krvnih celic in seruma, krvno skupino Rh sistema pa s pregledom krvnih celic iz ločenega vzorca krvi krvodajalca. Kadar obstaja neki državni standard ali metoda za določanje krvnih skupin, ki jo priporoča država, uporabimo priporočeno metodo.

Izraz Rh negativen se uporablja le, kadar so posebni testi pokazali odsotnost antigenov C, D, D^u in E. Vso drugo kri je treba označiti kot Rh pozitivno.

Kri, izmenjana po tem sporazumu, se sme uporabljati le za prejemnike, ki imajo ustrezeno krvno skupino AB0.

Shranjevanje – Do uporabe polno človeško kri hranimo pri temperaturi od 4 °C do 6 °C v sterilnem vsebniku, ki mora biti zaprt tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov; v času, ki je potreben za pregled in transport, temperatura sme biti višja do trideset minut, ko je treba kri nemudoma ponovno ohladiti na 4 °C do 6 °C.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 2). Skupina Rhesus je navedena kot "pozitivna" ali "negativna" ali skrajšano "POZ" ali "NEG".

1 bis Koncentrirani človeški eritrociti

Koncentrirani človeški eritrociti so enota polne človeške krvi, iz katere je odstranjena večina plazme.

Vsebujejo večino eritrocitov enote, iz katere je bil koncentrat pripravljen; prisotne so lahko tudi druge celične sestavine, lahko pa so delno odstranjene.

Tekoča vsebina koncentrata sestoji bodisi iz preostale plazme ali iz ustrezone izotonične ohranitvene raztopine, dodane po odstranitvi plazme. Volumen eritrocitov naj predstavlja od 65% do 75% celotnega volumna pripravka, ob višji koncentraciji eritrocitov se na etiketi navede približen odstotek njihovega volumna (hematokrit).

Vse zahtevane postopke priprave izvajamo v aseptičnih pogojih: za prelivanje uporabljamo sterilen, zaprt sistem z uporabo stiskalnikov. Ne smemo dodati nobenih antiseptičnih ali bakteriostatičnih sredstev.

Krvna skupina in shranjevanje – kot za polno človeško kri.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 2 bis). Skupina Rhesus je navedena kot "pozitivna" ali "negativna" ali skrajšano "POZ" ali "NEG". Če je bila dodana ohranitvena raztopina, na etiketi navedemo njen volumen in sestavo.

2. Dehidrirana človeška plazma

Dehidrirano človeško plazmo pripravljamo s sušenjem plazme, ki jo iz polne človeške krvi ločimo s centrifugiranjem ali sedimentacijo.

Med pripravo ne dodajamo nobenih antiseptičnih ali bakteriostatičnih ali drugih učinkovin. Dehidrirano človeško plazmo pridobivamo z liofilizacijo ali s katero koli drugo metodo, s katero se izognemo denaturaciji proteinov. Dehidrirani pripravek je dobro topen v količini vode, ki je enaka volumnu tekočine, iz katere je bila učinkovina pripravljena. Tako pridobljena koncentracija proteinov v raztopini mora biti najmanj 45 g/l; ne sme kazati prisotnosti produktov hemolize. Titer hemaglutinov ni večji od 1 : 32.

Dehidrirana človeška plazma, pripravljena iz ene ali dveh enot

Ente, ki vsebujejo nevarne stopnje izohemolizinov (določenih iz vzorca svežega serum) ali katerih koli imunohemaglutinov, izločimo. Če plazme ne mešamo in ne zamrznemo v 48 urah po zbiranju krvi, testiramo sterilnost vsake enote z bakteriološko kulturo najmanj 10 ml.

Dehidrirana človeška plazma, pripravljena iz mešanice več kot dveh enot krvi

Mešanice, ki kažejo prisotnost nevarnih stopenj imunohemaglutinov ali izohemolizinov, izločimo. Da se izognemo neugodnim posledicam bakterijskih produktov v plazmi, ne uporabimo nobenih posameznih enot, v katerih dokažemo bakterijsko kontaminacijo; sterilnost vsake mešanice testiramo z bakteriološko kulturo najmanj 10 ml. Da zmanjšamo tveganje prenosa serumskega hepatitisa, plazmo pripravimo iz mešanic, ki naj vsebujejo največ dvanajst enot, ali s katero koli drugo metodo, za katero je dokazano, da na primerljiv način zmanjša tveganje.

Topnost v vodi – Dodamo količino vode, enako volumnu tekočine, iz katere je bil pripravljen vzorec; učinkovina se popolnoma raztopi v 10 minutah pri 15 °C do 20 °C.

Identifikacija – Raztopimo znano količino pripravka v volumnu vode, ki je enak volumnu tekočine, iz katere je bil pripravljen; raztopino testiramo z naslednjima testoma:

- i) precipitacijski test s specifičnimi antiserumi mora pokazati le vsebnost proteinov človeške plazme,
- ii) 1 ml dodamo ustrezeno količino trombina ali kalcijevega klorida; nastopi koagulacija, ki jo je mogoče pospešiti z inkubacijo pri 37 °C.

Izguba mase pri dehidraciji – Dehidrirana človeška plazma ne sme izgubiti več kot 0,5% svoje mase po dodatnem 24-urnim sušenju ob prisotnosti fosforjevega pentoksida pri tlaku, ki ne presega 0,02 mm živega srebra.

Sterilnost – Po rekonstituciji mora biti končni pripravek sterilen, ko ga preizkusimo z ustreznim bakteriološkim metodo.

Shranjevanje – Dehidrirano človeško plazmo moramo hraniti v atmosferi dušika ali v vakuumu v sterilnem vsebniku, ki mora biti zaprt tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, in kolikor je mogoče, vlage; zaščiten mora biti pred svetlobo in shranjen pri temperaturi pod 20 °C.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, ki so prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 3).

3. Humani albumin in proteinska frakcija človeške plazme

Humani albumin in proteinska frakcija človeške plazme sta pripravka tiste proteinske sestavine, ki tvori približno 60% celotne proteinske mase v plazmi polne človeške krvi.

Uporabljena metoda priprave je takšna, da dobimo snov, ki ustreza zahtevam, predpisanim v tem protokolu. Ne glede na to, ali je končni pripravek tekoč ali dehidriran, moramo pripravek, potem ko smo mu dodali ustrezeno sredstvo ali sredstva za stabilizacijo, 10 ur segrevati v tekočem stanju v končnem vsebniku pri $60^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, da inaktiviramo povzročitelja serumskega hepatitisa. Med pripravo ne dodamo nobene antiseptične ali bakteriostatične učinkovine.

V pripravkih humanega albumina je tega najmanj 95% mase prisotnih proteinov. V pripravkih proteinske frakcije človeške plazme je albumina najmanj 85% proteinske mase. V obeh pripravkih je več kot 10 mg imunoglobulina G na gram pripravka.

Kadar končni pripravek liofiliziramo, mora vsebovati najmanj 950 mg proteina na gram pripravka.

Kadar proteinsko frakcijo človeške plazme pripravljamo kot raztopino, je skupna koncentracija proteinov od 45 do 50 g/l. Kadar humani albumin pripravljamo kot raztopino, je skupna koncentracija proteinov najmanj 45 g/l.

Topnost dehidriranega produkta – Dodamo vodo do oznake; dehidrirani pripravek mora biti popolnoma topen.

Stabilnost – S primerjavo raztopin pred toplotno obdelavo in po njej ne ugotovimo znakov denaturacije proteinov v raztopini, kar lahko ocenimo z meritvami viskoznosti in motnosti, ultracentrifugiranjem in elektroforezo. Po segrevanju pri 57 °C in po 6-urnem tresenju v mehaničnem stresalniku pri tej temperaturi je raztopina brez vidnih delcev.

Identifikacija

- i) Precipitacijski testi s specifičnimi antiserumi morajo v obeh pripravkih pokazati le vsebnost proteinov človeške plazme.
- ii) Pri elektroforezi, ki temelji na gibanju proteinov pod določenimi pogoji, moramo dokazati, da proteinska frakcija z gibeljivostjo albuminske sestavine normalne človeške plazme ni manjša od 95% proteinske mase v pripravkih humanega albumina ali ni manjša od 85% proteinske mase v pripravkih proteinske frakcije človeške plazme.

Vsebnost natrija in koncentracija natrija – Vsebnost natrija v humanem albuminu, v katerem sol skoraj ni prisotna, ne sme presegati 0,61 mM/g albumina. V drugih pripravkih humanega albumina in proteinske frakcije človeške plazme koncentracija natrija ne sme presegati 0,15 M raztopine ali rekonstituiranega dehidriranega pripravka.

Koncentracija kalija – Koncentracija kalija v proteinski frakciji človeške plazme ne sme presegati 2 mM raztopine ali rekonstituiranega dehidriranega pripravka.

Kislota – pH enega ali drugega pripravka mora biti $6,8 \pm 0,2$, kadar ga merimo pri temperaturi 15 °C do 25 °C v raztopini, razredčeni na koncentracijo 10 g proteina na liter s pomočjo raztopine, ki vsebuje 0,15 M natrijevega klorida.

Izguba mase pri dehidraciji – Dehidrirani pripravki ne smejo izgubiti več kot 0,5% svoje mase po dodatnem 24-urnem sušenju ob prisotnosti fosforjevega pentoksiда pri tlaku, ki ne presega 0,02 mm živega srebra.

Sterilnost – Končni pripravek je steril, ko ga preizkusimo z ustrezno bakteriološko metodo.

Shranjevanje – Dehidrirani humani albumin moramo hraniti v atmosferi dušika ali v vakuumu v sterilnem vsebniku, ki je zaprt tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, in kolikor je mogoče, vlage, zaščiten mora biti pred svetlobo in shranjen pri temperaturi pod 20 °C.

Raztopine humanega albumina in proteinske frakcije človeške plazme moramo hraniti v sterilnih vsebnikih, ki morajo biti zaprti tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, zaščiten morajo biti pred svetlobo in shranjeni pri temperaturi od 4 °C do 6 °C.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, ki so prikazani na ustrezni vzorčni etiketi (Priloga 4). Datum priprave raztopine je datum toplotne obdelave v končnem vsebniku.

4. Humani imunoglobulin

Humani imunoglobulin je pripravek iz proteinov plazme, pripravljene iz polne človeške krvi, ki vsebuje protitelesa zdravih odraslih ljudi. Pridobivamo ga iz mešanice tekoče človeške plazme najmanj 1000 krvodajalcev.

Uporabljena metoda priprave mora biti taka, da dobimo snov, ki ustreza zahtevam, predpisanim v tem protokolu, in ki preprečuje prenos serumskega hepatitsa s končnim pripravkom. Metoda za pripravo pripravka mora biti tudi taka, da so protitelesa, ki jih vsebuje začetna snov, skoncentrirana v ustrezni količini v končnem pripravku. Vsak postopek za končni pripravek se dokaže kot zadovoljiv tako, da titriramo protitelesa v začetni snovi in v končnem pripravku z najmanj enim virusom in enim bakterijskim toksinom. Izberemo protitelesa, za katere že obstajajo priznane metode titracije.

Med pripravo ne dodamo nobene antisepetične ali bakteriostatične učinkovine; končnemu pripravku lahko dodamo ustrezni konzervans in sredstvo za stabilizacijo, da ohranimo bakterijsko sterilnost in stabilnost končnega pripravka.

Končni pripravek je na voljo kot raztopina, v kateri je koncentracija imunoglobulina od 100 do 170 g/l.

Identifikacija

- i) Precipitacijski testi s specifičnimi antiserumi morajo pokazati le vsebnost proteinov človeške plazme.
- ii) Pri elektroforezi, ki temelji na gibanju proteinov pod določenimi pogoji, ima najmanj 90% mase proteinov gibeljivost gama sestavine globulinov normalne človeške plazme.

Stabilnost – Pred 7-dnevnim segrevanjem končne raztopine pri 37 °C in po njem ne sme biti znakov precipitacije in motnosti. Priporočljivo je tudi izvesti teste s pomočjo metode ultracentrifugiranja, da določimo, do katere mere pripravek razпадa na sestavine nižje molekularne teže. Uporabljeni metodo mora odobriti državni kontrolni organ.

Kislota – pH končne raztopine mora biti $6,8 \pm 0,4$, kadar ga merimo pri temperaturi 15 °C do 25 °C, v raztopini, razredčeni na koncentracijo 10 g/l proteinov z raztopino, ki vsebuje 0,15 M natrijevega klorida.

Sterilnost – Končni pripravek je steril, ko ga preizkusimo z ustrezno bakteriološko metodo.

Shranjevanje – Raztopino humanega imunoglobulina moramo hraniti v sterilnem vsebniku, ki je zaprt tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, zaščiten mora biti pred svetlobo in shranjen pri temperaturi od 4 °C do 6 °C.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, ki so prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 5). Datum priprave je datum polnjenja končnega vsebnika.

5. Specifični humani imunoglobulini

Specifični humani imunoglobulini vsebujejo protitelesa proti določenim virusom in bakterijam. Zato jih lahko pripravimo iz mešanice omejenega števila enot.

Te zahteve izpolnjujeta naslednja specifična humana imunoglobulina:

humani imunoglobulin anti-tetanus,
humani imunoglobulin anti-vakcinija.

Mogoče je razviti tudi druge specifične imunoglobuline in ko bo zanje obstajal primeren mednarodni standard, jih bo treba določiti glede na ta standard in njihovo jakost izraziti v mednarodnih enotah.

Humani imunoglobulin anti-vakcinija vsebuje najmanj 500 IE na ml protiteles vakcinije, ki jih določimo z nevtralizacijskim testom na horioalantonskih membranah ali na tkivni kulturi. Humani imunoglobulin anti-tetanus vsebuje najmanj 50 IE na ml antitoksične tetanusa, ki ga določimo z nevtralizacijskim testom na živalih.

Specifični humani imunoglobulini morajo izpolnjevati tudi zahteve, opisane v razdelku 4, humani imunoglobulin. Koncentracija imunoglobulina v končni raztopini je lahko med 100 in 170 g/l odvisno od vsebnosti protiteles.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 5). Na etiketi je navedena tudi jakost v mednarodnih enotah v skladu z ustreznim mednarodnim standardnim ali mednarodnim referenčnim pripravkom.

6. Dehidrirani humani fibrinogen

Dehidrirani humani fibrinogen je dehidrirani pripravek, ki vsebuje topno sestavino tekoče človeške plazme, ki po dodatku trombina preide v fibrin. Uporabljena metoda priprave je takšna, da dobimo snov, ki ustreza zahtevam, predpisanim v tem protokolu, in s katero je najmanjše tveganje prenosa serumskega hepatitisa. Mešanica plazme, ki jo uporabimo za pripravo fibrinogena, naj vsebuje čim manj enot.

Med pripravo ne dodamo nobene antiseptične ali bakteriostatične učinkovine. Končni pripravek liofiliziramo.

Topnost – Dodamo vodo do oznake; dehidrirani pripravek mora biti popolnoma topen. V 60 minutah po rekonstituciji se precipitacija ne sme pojaviti.

Identifikacija

i) Precipitacijski testi s specifičnimi antiserumi morajo pokazati le vsebnost proteinov človeške plazme.

ii) Sveže rekonstituirani pripravek ima po dodatku trombina lastnost koagulacije. Kadar trombin dodamo raztopini humanega fibrinogena enake koncentracije, kot je v sveži normalni plazmi, koagulacija nastopi v največ dvakratnem času, ki je potreben, da koagulacija po dodatku trombina nastopi v sveži normalni plazmi.

iii) Protein, ki koagulira. S trombinom koagulira najmanj 50% vsega proteina.

Izguba mase pri dehidraciji – Pripravki ne smejo 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.

Sterilnost – Po rekonstituciji je končni pripravek steril, ko ga preizkusimo z ustrezno bakteriološko metodo.

Shranjevanje Humani fibrinogen hranimo v atmosferi dušika ali v vakuumu v sterilnem vsebniku, ki je zaprt tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, in kolikor je mogoče, vlage, zaščiten mora biti pred svetlobo in shranjen pri priporočeni temperaturi.

Označevanje – Na etiketi vsebnika so navedeni vsi podatki, prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 6). Datum priprave je datum, ko ga damo v končno raztopino pred liofilizacijo.

7. Dehidrirani ali zamrznjeni humani koagulacijski faktor VIII

I. Zahteve, ki se nanašajo na krvodajalce

Krvodajalci morajo biti dobrega zdravja in zlasti ne smejo imeti nobene prenosljive bolezni v skladu z merili, sprejetimi za dehidrirano človeško plazmo.

II. Zahteve, ki se nanašajo na pripravke

Sterilnost in netoksičnost – Končni pripravek mora biti steril in apirogen. Kadar izvajamo krioprecipitacijo v plastičnih vrečkah, pripravek ne sme vsebovati organskega topila ali drugih tujih učinkovin, prisotnih v zamrzovalni tekočini. Prodiranje navedenih učinkovin skozi stene plastične vrečke lahko preprečimo, tako da pred zamrzovanjem damo vrečko v drugo neprepustno vrečko. Tveganje, da bi se plastična vrečka med hranjenjem v zamrznjenem stanju raztrgal, lahko zmanjšamo tako, da posamezno vrečko hranimo v zaščitni škatli.

Eritrociti, levkociti in trombociti – Pripravek centrifugiramo tako, da izločimo celične elemente čim bolj popolno in čim prej po odvzemuh.

Topnost – Dodatek navedene količine ustreznega topila mora povzročiti, da se dehidrirani pripravek popolnoma raztopi v manj kot 30 minutah pri 37 °C. Majhni in lahko ločljivi agregati fibrinogena so lahko še prisotni.

Stabilnost – Pripravek, ki smo ga raztoplili in hranili tri ure pri 20 °C, ne sme kazati nobenih znakov precipitacije.

Jakost – Rekonstituirani pripravek mora vsebovati navedeno najmanjšo količino faktorja VIII, ena enota ustreza jakosti 1 ml povprečne normalne sveže plazme; jakost določimo z metodo, ki jo odobri pristojni državni organ.

Odsotnost iregularnih protiteles – Če je pripravek namenjen bolnikom s katero koli krvno skupino AB0, titer protiteles anti-A in anti-B ne sme presegati 32.

Identifikacija – Precipitacijski testi s specifičnimi antiserumi morajo pokazati le vsebnost proteinov človeške plazme.

Izguba mase pri dehidraciji – Liofilizirani pripravki ne smejo izgubiti več kot 1,5% svoje mase po dodatnem 24-urnem sušenju ob prisotnosti fosforjevega pentoksida pri tlaku, ki ne presega 0,02 mm živega srebra.

Shranjevanje – Humani faktor VIII hranimo v globoko zamrznjenem stanju pri temperaturi pod –30 °C in v liofoliziranem stanju pri temperaturi pod 5 °C, tako da je zaščiten pred svetlobo. Dehidrirani pripravek hranimo v atmosferi dušika ali v vakuumu v sterilni viali, zaprti tako, da se prepreči prodiranje mikroorganizmov, in kolikor je mogoče, prodiranje vlage. Hranjenje v zamrznjenem stanju ne sme trajati več kot šest mesecev, v dehidriranem stanju eno leto, če pripravek ni bil ponovno testiran na najmanjšo zahtevano jakost.

III. Označevanje

Na etiketi pripravka so navedeni vsi podatki, ki so prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 7).

8. Dehidrirani humani koagulacijski faktor IX

I. Zahteve, ki se nanašajo na krvodajalce

Krvodajalci morajo biti dobrega zdravja in zlasti ne smejo imeti nobene prenosljive bolezni v skladu z merili, sprejetimi za dehidrirano človeško plazmo.

II. Zahteve, ki se nanašajo na koncentrat

Sterilnost in netoksičnost – Končni pripravek, ki je bil testiran z ustreznimi metodami, mora biti steril, apirogen in ne sme imeti neželenih vazodepresornih ali respiratornih učinkov. Test na odsotnost vazodepresornih učinkov je treba izvesti na psu ali mački.

Topnost – Dodatek navedene količine topila mora povzročiti, da se dehidrirani pripravek pri 37 °C v 10 minutah popolnoma raztopi.

Aktivnost tromboplastina in odsotnost prostega trombina – Rekalcifikacijski čas normalne plazme, merjen pri 37 °C v prisotnosti enakega volumna različnih razredčenih raztopin rekonstituiranega pripravka, ne sme biti krajši od 40 sekund. Rekonstituirani pripravek, ki smo mu dodali enak volumen fibrinogena (3 g/l), pri temperaturi 37 °C ne sme koagulirati v 6 urah.

Jakost – Rekonstituirani pripravek mora vsebovati navedeno najmanjšo količino faktorja XI, ena enota ustreza jakosti 1 ml povprečne normalne sveže plazme; jakost določimo z metodo, ki jo odobri pristojni državni organ.

Vsebnost in stabilnost in vivo – Metoda za pripravo pripravka mora biti izbrana tako, da hitra intravenozna aplikacija 50 enot na kg telesne teže s pomočjo različnih serij snovi, ki jih damo več bolnikom, v odsotnosti specifičnega inhibitorja in v bazalnih pogojih v 15 minutah povzroči povprečen porast najmanj 300 enot na liter plazme in po trajanju učinka po 24 urah povprečen porast najmanj 60 enot na liter plazme.

Identifikacija – Precipitacijski testi s specifičnimi antiserumi morajo pokazati izključno vsebnost proteinov človeške plazme.

Izguba mase pri dehidraciji – Pripravek ne sme izgubiti več kot 1,5 odstotka svoje mase po dodatnem 24-urnim sušenju ob prisotnosti fosforjevega pentoksida pri tlaku, ki ne presega 0,02 mm živega srebra.

Shranjevanje – Dehidrirane pripravke moramo hraniti pri temperaturi pod 5 °C. Pripravka ne smemo hraniti več kot dve leti, če njegova jakost ni bila ponovno testirana.

III. Označevanje

Na etiketi pripravka so navedeni vsi podatki, ki so prikazani na vzorčni etiketi (Priloga 8).

PRILOGA 1 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

*Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora***Certifikat**
(4. člen)

NE SME SE LOČITI OD POŠILJKE

.....19.....
(kraj) (datum)

Število paketov Podpisani potrjuje, da je pošiljka, opisana ob robu,

..... za katere pripravo je odgovoren

Oznake

..... eden od organov, navedenih v 6. členu sporazuma, pripravljena skladno s specifikacijami protokola k sporazumu in se lahko takoj dostavi prejemniku
(ime in kraj).....

Številka serije

.....

(žig)

(podpis)

(naziv)

PRILOGA 2 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Polna človeška kri
3. Referenčna številka:
4. Krvna skupina:
5. Krvna skupina Rh:
6. ... ml antikoagulantne raztopine
... g/l glukoze
... M dinatrijevega citrata
... ml krvi
7. Titer izohemolizinov določen
 ni določen
8. Datum odvzema:

Rok uporabnosti:

- | |
|--|
| 9. Hraniti pri 4 °C do 6 °C. |
| 10. Ne sme se uporabiti, če so vidni znaki sprememb pripravka. |

PRILOGA 2 bis K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Koncentrirani človeški eritrociti:
3. Referenčna številka:
4. Krvna skupina:
5. Krvna skupina Rh:
6. ... ml pripravljeno iz ... ml krvi
7. Volumen in sestava uporabljenega antikoagulanta:
8. Datum odvzema:
Datum priprave:
Rok uporabnosti:
9. Hraniti pri 2 °C do 6 °C.
10. Dodana ohranitvena raztopina: volumen
sestava

PRILOGA 3 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Dehidrirana človeška plazma:
3. Referenčna številka:
4. Rekonstituirati z ... ml sterilne, apirogene destilirane vode.
5. Rekonstituirana plazma vsebuje:
... g/l glukoze
... M dinatrijevega citrata
... g/l koncentracije proteinov (najmanj)
6. Število posameznih odvzemov v mešanici:
7. Datum priprave:

Rok uporabnosti:

8. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pod 20 °C.
9. Uporabiti takoj po rekonstituciji.

PRILOGA 4 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Dehidrirani humani albumin:
3. Številka serije:
4. Albumin ... g
Stabilizator, vrsta ..., ... g/l v rekonstituirani raztopini
Natrij ... mM/g albumina
5. Datum priprave:
Rok uporabnosti:
6. Rekonstituirati z ... ml sterilne, apirogene destilirane vode.

7. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pod 20 °C.

8. Uporabiti takoj po rekonstituciji.

PRILOGA 4 (1. nadaljevanje)

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Raztopina humanega albumina
3. Številka serije:
4. Albumin ... g/l
5. Stabilizator, vrsta ..., ... g/l
6. Natrij: ... mM/g albumina
8. Datum priprave:
Rok uporabnosti:
9. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pri 4 °C do 6 °C.
10. Sme se uporabiti le, če je raztopina bistra in brez usedlin.

PRILOGA 4 (2. nadaljevanje)

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Proteinska frakcija človeške plazme ... ml:
3. Številka serije:
4. Albumin ... g/l
Stabilizator, vrsta ..., ... g/l
Natrij: ... mM/g
5. Datum priprave:

Rok uporabnosti:

6. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pri 4 °C do 6 °C.
7. Sme se uporabiti le, če je raztopina bistra in brez usedlin.

PRILOGA 5 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Humani imunoglobulin:
3. Številka serije:
4. Skupaj proteinov ... g/l
Druge dodane snovi, vrsta ..., ... g/l
Skupni volumen ... ml
5. Datum priprave:

Rok uporabnosti:

6. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pri 4 °C do 6 °C.
7. Ni za intravenozno uporabo.

PRILOGA 6 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Dehidrirani humani fibrinogen:
3. Številka serije:
4. Protein, ki koagulira ... g

Druge dodane snovi, vrsta ..., ... g/l rekonstituirane raztopine

5. Datum priprave:
Rok uporabnosti:
6. Rekonstituirati z ... ml sterilne, apirogene destilirane vode.
7. Število posameznih enot v mešanici: ...

8. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pod 20 °C.
 9. Uporabiti takoj po rekonstituciji.

PRILOGA 7 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
 2. Zamrznjeni humani koagulacijski faktor VIII ali dehidrirani humani koagulacijski faktor VIII:
Metoda priprave:
 3. Številka serije:
 4. Najmanjša količina faktorja VIII, količina vseh proteinov, vrsta in količina dodane učinkovine:
 5. Vrsta in volumen topila:
 6. Število krvodajalcev na serijo:
7. Titer hemaglutininov ni večji od 1 : 32 ali krvna skupina ABO
8. Datum priprave:
 9. Rok uporabnosti:
10. Hraniti zaščiteno pred svetlobo in zamrznjeno pod -30 °C ali v dehidriranem stanju pri temperaturi pod 5 °C.
11. Po rekonstituciji uporabiti intravenozno takoj ali najpozneje po 3 urah hranjenja pri 20 °C.

PRILOGA 8 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
 2. Dehidrirani humani koagulacijski faktor IX:
Drugi prisotni koagulacijski faktorji:
Metoda priprave:
 3. Številka serije:
 4. Najmanjša količina faktorja IX, količina vseh proteinov, vrsta in količina dodane učinkovine:
 5. Vrsta in volumen topila:
 6. Število krvodajalcev na serijo:
 7. Datum priprave:
 8. Rok uporabnosti:
9. Hraniti zaščiteno pred svetlobo pod 5 °C.
 10. Po rekonstituciji pripravka takoj uporabiti intravenozno.

PRILOGA 9 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:
2. Sterilna, apirogena destilirana voda
Za rekonstitucijo dehidrirane človeške plazme
dehidriranega humanega albumina
dehidriranega humanega fibrinogena
ali dehidriranih humanih koagulacijskih faktorjev VIII in IX
3. Količina ... ml

PRILOGA 10 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora

1. Ime in naslov proizvajalca:

2. Set za dajanje

Set za dajanje polne človeške krvi, rekonstituirane dehidrirane človeške plazme, humanega albumina, proteinske frakcije človeške plazme, humanega fibrinogena in dehidriranega ali zamrznjenega koagulacijskega faktorja VIII ali dehidriranega humanega koagulacijskega faktorja IX.

PRILOGA 11 K PROTOKOLU

SVET EVROPE

*Evropski sporazum o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora***NETOKSIČNOST PLASTIČNE OPREME ZA TRANSFUZIJO KRVI****I. Kemični testi**

Testi so namenjeni za preizkušanje plastične opreme za transfuzijo krvi. To opremo sestavljajo:

1. plastični vsebniki za zbiranje, ločevanje in hranjenje krvi in krvnih pripravkov,
2. plastični seti za odvzem in dajanje krvi.

Material preizkusimo, ko je že bil steriliziran z metodo končne sterilizacije. Preizkušamo:

1. plastiko, ki se uporablja za izdelavo vsebnikov,
2. cevke na vsebnikih,
3. set za odvzem in dajanje krvi.

Vsebnike preizkusimo, preden jih napolnimo z antikoagulantno raztopino. Če vsebnike preizkusimo, potem ko so že napolnjeni z antikoagulantno raztopino, pri vrednotenju rezultatov testov, izvedenih na vsebnikih, upoštevamo v razdelku III navedene teste mejnih vrednosti, ki so bili izvedeni na antikoagulantni raztopini.

Pristojni zdravstveni organ zahteva, da mu izdelovalec opreme za transfuzijo razkrije podrobno sestavo plastičnega materiala ali materialov in drugih snovi, ki jih uporablja pri izdelavi opreme, izvor sestavin materiala ali materialov in njihov način izdelave (oziroma referenčne številke sestavin), podrobne podatke o izdelavi opreme, vrsti dodatkov in veziv, če jih dodaja med predelavo, in metodo sterilizacije. Izdelovalec pri vsem omenjenem ne sme ničesar spremeniti brez predhodne predložitve sprememb ustreznemu zdravstvenemu organu in njegove odobritve.

Vsaka serija surovine, ki se uporablja za izdelavo opreme, mora biti opredeljena s serijsko številko, ki jo izdelovalec opreme zapiše skupaj z identifikacijskimi številkami vseh serij opreme za transfuzijo, izdelanih iz teh surovin, in z rezultativnih testov, ki se nanašajo na te serije.

Izvedeni morajo biti vsi možni previdnostni ukrepi, da se zmanjša tveganje naključne kontaminacije med posameznimi fazami proizvodnega procesa.

A. Priprava ekstrakta in slepega vzorca

a) Za spodaj opisani test potrebujemo 1250 cm² plastike (celotna površina, obe strani, vzorca plastike v obliki folije s površino 625 cm²). Vzorec – brez vsakega tiska ali etiket – razrežemo na kose s površino največ 10 cm².

Dolžino (L) cevk v cm izračunamo takole:

$$L = \frac{1250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

D_1 = notranji premer v cm

D_2 = zunanjji premer v cm

Cevke režemo vzdolžno v približno 10 cm dolge delce. Za ekstrakcijo uporabimo 10 ml vode na površini 50 cm².

b) Delce plastične folije ali cevi damo v vsebnik iz borosilikatnega stekla z 250 ml apirogene destilirane vode, pridobljene iz učinkovitega destilatorja s steklenimi kondenzacijskimi površinami in zbiralnimi cevkami¹. Odprtino vsebnika pokrijemo z obrnjeno časo, vsebnik pa nato 30 minut segrevamo v nasičeni pari pri 110 °C (avtoklaviranje), nato pa ga hitro ohladimo na sobno temperaturo in z apirogeno destilirano vodo volumen dopolnimo do 250 ml. Pri tem ni pomembno, če se plastični vzroci rahlo sprijemajo.

Plastične materiale, ki so občutljivi za vročino, lahko namesto segrevanja v avtoklavu segrevamo pri 70 °C 72 ur.

Slepi vzorec pripravimo na podoben način brez plastike.

B. Testiranje ekstrakta

1. Oksidirajoča snov

V Erlenmeyerjevi bučki iz borosilikatnega stekla k 20 ml ekstrakta dodamo 20 ml 2 mM kalijevega hipermanganata in 0,1 ml 1M žveplene kislinske zmes naj vre 3 minute. Raztopino hitro ohladimo in dodamo 0,1 g kalijevega jodida in 5 kapljic škrbove raztopine. Titriramo z raztopino, ki vsebuje 10 mM natrijevega tiosulfata. Hkrati izvedemo tudi titracijo slepega vzorca. Razlika v volumnu tiosulfata, ki smo ga uporabili za obe titraciji, naj ne presega 2,00 ml raztopine 10 mM natrijevega tiosulfata.

2. Klorid

Ekstrakt ustreza testu mejne vrednosti za klorid, kadar je količina klorida največ 1,12 µM klorida.

3. Amoniak

Ekstrakt ustreza testu mejne vrednosti za amoniak, kadar je količina NH₃ največ 120 µM NH₃.

4. Fosforna kislina – fosfat

Ekstrakt ustreza testu mejne vrednosti za fosfat.

Mejni test na fosfate

25 ml ekstrakta v Kjeldahlovi bučki skoraj do suhega izparevamo, ohladimo ostanek, dodamo 2 kapljici žveplene kislinske in 1 ml dušikove kislinske zmes segrevamo, dokler se ne pojavi beli hlapi, nato jo ohladimo. Dodamo 1 kapljico perklorove kislinske in pol ure zmerno segrevamo. Ohladimo ostanek in dodamo vodo do ozname 25 ml. 10 ml raztopine prenesemo v 25-millilitrsko titrirno bučko, dodamo 8 ml raztopine amoniakalnega molibdata žveplene kislinske in 2 ml sveže pripravljene raztopine askorbinske kislinske s koncentracijo 100 g/l. 30 minut segrevamo v vodni kopeli pri 50 °C, ohladimo in razredčimo zmes do ozname 25 ml. Zelena ali modra barva raztopine ni intenzivnejša od barve, ki smo jo dobili z enako obdelavo 25 ml slepega vzorca.

5. Kislost ali bazičnost

10 ml ekstrakta, ki mu dodamo 2 kapljici raztopine fenolftaleina, se ne smeobarati rdeče; dodati smemo največ 0,4 ml raztopine, ki vsebuje 10 mM natrijevega hidroksida, da dobimo rdečo barvo. Ko barvo odstranimo z dodatkom 0,08 ml 10 mM solne kislinske z dodatkom 5 kapljic raztopine metil rdečega, dobimo rdečo ali oranžnordečo barvo.

6. Ostanek po izparevanju

100 ml ekstrakta izparevamo v vodni kopeli do suhega in osušimo pri 105 °C do stalne mase. Ostanek tehta največ 5,0 mg.

7. Bistrost in barva

Ko ga primerjamo s slepim vzorcem, je ekstrakt debeline 5 cm bister in brezbarven.

8. Okus in vonj

V primerjavi s slepim vzorcem je ekstrakt brez vonja in okusa.

¹ Če je bila plastika v stiku z antikoagulantno raztopino, kose najprej damo v podoben vsebnik z mrzlo destilirano vodo (100 ml) in jih večkrat pretresemo. To enkrat ponovimo.

9. Posebni elementi

Ekstrakt ustreza mejnim testom na

- i) kateri koli naslednji element: arzen, krom, baker, svinec, silicij, srebro in kositer, kadar je njihova količina enaka 1 µg/g,
- ii) kadmij, če je njegova količina enaka 0,1 µ g/g.

10. Ostanek po žarjenju

Ko 1,0 g plastičnega materiala žarimo do stalne mase, ostane največ 1 mg ostanka.

11. Težke kovine

Ostanek po žarjenju raztopimo v najmanjši količini raztopine 2 M solne kislino in segrejemo, če je potrebno. Izvedemo ustrezni mejni test na težke kovine. Plastični material ustreza, če ne presegamo mejne vrednosti 5 µg/g, preračunano na svinec.

II. Biološki testi

1. Test na netoksičnost izvedemo pri začetnem vrednotenju sestave plastike, ki je namenjena izdelavi vsebnikov ter setov za odvzem in dajanje s pomočjo ekstrakta A, in po vsaki novi seriji materialov z odobreno sestavo s pomočjo ekstrakta B po postopku, natančno navedenem v državni farmakopeji, ali po kaki drugi metodi, ki jo odobri državni kontrolni organ. (Ekstrakta A in B sta opredeljena v opombi spodaj.)

2. Test na apirogenost izvedemo pri začetnem vrednotenju sestave plastike, ki je namenjena izdelavi vsebnikov ter setov za odvzem in dajanje s pomočjo ekstrakta A, in po vsaki novi seriji materialov z odobreno sestavo s pomočjo ekstrakta C in pri običajni kontroli vsebnikov in setov s pomočjo ekstrakta C po postopku, natančno navedenem v državni farmakopeji, ali po kaki drugi metodi, ki jo odobri državni kontrolni organ.

Pogostnost testiranja pirogenov s pomočjo ekstrakta C določi državni kontrolni organ.

(Ekstrakta A in C sta opredeljena v opombi spodaj.)

3. Test na hemolitične učinke v puferskih sistemih izvedemo pri začetnem vrednotenju sestave plastike, ki je namenjena izdelavi vsebnikov ter setov za odvzem in dajanje, in po vsaki novi seriji materialov z odobreno sestavo s pomočjo ekstrakta, opisanega v razdelku I A zgoraj. (Glede metode in sprejemljive mejne vrednosti glej dodatek k tej prilogi.)

4. Test na preživetje eritrocitov *in vivo* izvedemo pri začetnem vrednotenju sestave plastike, ki je namenjena izdelavi vsebnikov za kri. Če je v dogovorjeni sestavi kakšna sprememba, test ponovimo. (Glede predlaganih metod in sprejemljivih mejnih vrednosti glej dodatek k tej prilogi.)

Opomba

Ekstrakt A pripravimo tako, da ekstraktu, opisanem pod I A zgoraj, dodamo apirogeni natrijev klorid do končne koncentracije 9 g/l.

Ekstrakt B:

Set za transfuzijo. Set za transfuzijo v celoti napolnimo s sterilno apirogeno raztopino, ki vsebuje 9 g/l natrijevega klorida, s stičkomo dobro stisnemo konca in napolnjeni set za eno uro potopimo v vodo s stalno temperaturo 85 °C. Zberemo vsebino iz seta.

Plastični vsebnik. Če je vsebnik napolnjen z antikoagulantno raztopino, ga izpraznimo in pri temperaturi 20 °C dvakrat izperemo s po 250 ml sterilne apirogene destilirane vode. Vsebnik napolnimo s 100 ml sterilne apirogene raztopine, ki vsebuje 9 g/l natrijevega klorida, ga dobro zapremo in v vodoravnem položaju za eno uro potopimo v vodo s stalno temperaturo 85 °C. Zberemo vsebino iz vsebnika.

Ekstrakt C:

Set za transfuzijo. Pri sobni temperaturi spustimo s hitrostjo pretoka približno 10 ml na minuto skozi najmanj deset setov po 40 ml sterilne apirogene raztopine natrijevega klorida s koncentracijo 9 g/l. Zbrano raztopino testiramo.

Plastični vsebnik. Prazen. Pri sobni temperaturi spustimo skozi zbiralne cevke najmanj štirih plastičnih vsebnikov po 100 ml sterilne apirogene raztopine, ki vsebuje 9 g/l natrijevega klorida. Raztopina naj ostane v vsebniku deset minut; zbiramo tekočine, ki pri izpraznjenu odtečejo skozi iztočne cevke. Zbrano raztopino testiramo.

Plastični vsebnik z antikoagulantom (glej razdelek III).

DODATEK

BIOLOŠKI TEST – MEJNE VREDNOSTI IN METODE**A. Test na netoksičnost**

(Glej postavko II točko 1) priloge zgoraj): mejna vrednost, kot je določena v državni farmakopeji.

B. Test na apirogenost

(Glej postavko II točko 2) priloge zgoraj): mejna vrednost, kot je določena v državni farmakopeji.

C. Test na hemolitične učinke v puferskih sistemih

(Glej postavko II točko 3) priloge zgoraj):

a) Mejna vrednost:

Kar zadeva elektrolitsko ozmotsko delovanje, slana raztopina, ki vsebuje 5,0 g/l NaCl, ne sme povzročiti hemolize, katere vrednost bi bila večja od 10%, in hemolizna vrednost slane raztopine s koncentracijo 4,0 g/l se ne sme razlikovati za več kot 10% od vrednosti, ki jo povzroči ustrezna kontrolna raztopina.

b) Metoda:

Iz primarne puferske osnovne raztopine za hemolizo pripravimo tri raztopine: 30 ml puferske osnovne raztopine in 10 ml vode (raztopina a_0), 30 ml puferske osnovne raztopine in 20 ml vode (raztopina b_0) in 15 ml puferske osnovne raztopine in 85 ml vode (raztopina c_0).

V vsako od treh epruvet za centrifugiranje (1, 2 in 3) dodamo 1,40 ml ekstrakta. V epruveto 1 dodamo 0,10 ml a_0 , v epruveto 2 0,10 ml b_0 in v epruveto 3 0,10 ml c_0 , da dobimo slane raztopine, enakovredne raztopinam, ki vsebujejo 5,0 (epruveta 1), 4,0 (epruveta 2) in 1,0 g/l NaCl (epruveta 3), kar zadeva elektrolitsko ozmotsko delovanje. V vsako epruveto dodamo 20 µl sveže, dobro premešane, heparinizirane človeške krvi. Epruvete za 40 minut postavimo v vodno kopel s temperaturo 30 °C (± 1 °C). Tri raztopine, ki vsebujejo 3,0 ml a_0 in 12,0 ml vode (raztopina a_1), 4,0 ml b_0 in 11,0 ml vode (raztopina b_1) in 4,75 ml b_0 in 10,25 ml vode (raztopina c_1), so tako pripravljene.

V prvo epruveto dodamo 1,50 ml a_1 , v drugo 1,50 ml b_1 in v tretjo 1,50 ml c_1 , centrifugiramo 5 minut pri 2.000 do 2.500 obratih na minuto v centrifugiji s pomicnimi kivetami.

Hkrati za vsako od koncentracij pripravimo kontrolne raztopine, v katerih ekstrakt nadomestimo z vodo.

Pri 540 nm izmerimo ekstinkcijo tekoče plasti. Kot pripravek za slepi preizkus uporabimo pufersko osnovno raztopino za hemolizo. Vrednost hemolize v odstotku izračunamo po naslednji formuli:

$$\frac{E_{\text{exp}} \times 100}{E_{100\%}}$$

kjer je $E_{100\%}$ = ekstinkcija raztopine, ki vsebuje ekvivalent 1,0 g/l soli,
in E_{exp} = ekstinkcija raztopin, ki vsebujejo ekvivalent 4,0 oz. 5,0 g /l soli.

Puferska osnovna raztopina za hemolizo

V destilirani vodi raztopimo 90,0 g natrijevega klorida, 13,7 g anhidričnega dinatrijevega fosfata in 1,90 g anhidričnega mononatrijevega fosfata ter dodamo destilirano vodo do oznake 1000,0 ml.

D. Test na preživetje eritrocitov in vivo

(Glej postavko II točko 4) priloge zgoraj)

a) Mejna vrednost:

Od eritrocitov v polni človeški krvi z antikoagulantom ACD, ki je bila shranjena 21 dni pri 4 °C do 6 °C, jih mora najmanj 70% preživeti 24 ur po transfuziji. To lahko določimo po eni izmed metod, navedenih pod b) spodaj.

b) Predlagane metode:

1. *Metoda ISO /TC/ 76 /WGD / 3, Method of ISO/TC/76/WGD/3, App. E.*
2. *Ashbyjeva metoda, Ashby Technique – Ashby, W. The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man.*

J. Exp. Med. 29: 267 – 82, 1919.

Young L. E. Platzer, R. F. in Rafferty, J. A. Differential agglutination of human erythrocytes.

J. Lab. Clin. Med. 32: 489 – 501, 1947.

3. *Gibson-Scheitlinova metoda*, The Gibson-Scheitlin method – Gibson, J. G. in Scheitlin, W. A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage. *J. Lab. Clin. Med.* 46: 679 – 88, 1955.
4. *Strumijeva metoda*, The Strumia method – Strumia, M. M., Taylor, L., Sample A. B., Colwell, L. S. and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr 51. *Blood* 10 : 429 – 40, 1955.
5. *Metoda Cr⁵¹-J¹²⁵*, Cr⁵¹-J¹²⁵ technique – Button, L. N., Gibson, J. G. in Walter, C. W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood. *Transfusion* 5: 143 – 148, 1965.
6. *Priporočena metoda za radioizotopsko določanje preživetja eritrocitov*, Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival studies, *Brit. J. Haemat.* 21 : 242, 1971.

III. Zahteve za antikoagulantno raztopino v plastičnih vsebnikih

Vsek vsebnik vsebuje kolicino in sestavo antikoagulantne raztopine, navedene na etiketi, za volumen krvi, ki bo odvzeta. Antikoagulantna raztopina in/ali sestavine, uporabljene pri njeni pripravi, izpolnjuje zahteve državne farmakopeje posamezne države. Antikoagulantna raztopina izpolnjuje zahteve državne farmakopeje posamezne države glede mejnih vrednosti za težke kovine, odsotnosti delcev snovi, netoksičnosti in apirogenosti.

Sklenjeno v Strasbourg 19. aprila 1982.

**DODATNI PROTOKOL
K EVROPSKEMU SPORAZUMU O IZMENJAVI
ZDRAVILNIH UČINKOVIN ČLOVEŠKEGA IZVORA**

Države članice Sveta Evrope, pogodbenice Evropskega sporazuma o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora z dne 15. decembra 1958 (v nadaljevanju "sporazum"), so se

ob upoštevanju določb prvega odstavka 5. člena sporazuma, po katerem "pogodbenice ukrenejo vse potrebno, da so zdravilne učinkovine človeškega izvora, ki jim jih dajo na voljo druge pogodbenice, oproščene vseh uvoznih dajatev",

glede na to, da je za odobritev te oprostitve državam članicam Evropske gospodarske skupnosti pristojna Skupnost, ki je za to pooblaščena na podlagi pogodbe, s katero je bila ustanovljena,

glede na to, da je za izvajanje prvega odstavka 5. člena sporazuma potrebno, da Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma,

sporazumele o naslednjem:

1. člen

Evropska gospodarska skupnost lahko postane pogodbenica sporazuma, tako da ga podpiše. Za Skupnost začne sporazum veljati prvi dan v mesecu, ki sledi podpisu.

2. člen

1. Ta dodatni protokol je na voljo za sprejetje pogodbenicam sporazuma. Veljati začne prvi dan v mesecu, ki sledi

dnevnu, ko zadnja pogodbenica deponira svojo listino o sprejetju pri generalnem sekretarju Sveta Evrope.

2. Ne glede na to začne ta dodatni protokol veljati po izteku dveh let od dneva, ko je dan na voljo za sprejetje, razen če ena od pogodbenic uradno izjavi, da nasprotuje začetku veljavnosti. Ce je bilo uradno obveščeno o takem nasprotovanju, se uporabi prvi odstavek tega člena.

3. člen

Od dneva začetka veljavnosti je ta dodatni protokol sestavni del sporazuma. Po tem dnevu ne more nobena država postati pogodbenica sporazuma, ne da bi hkrati postala pogodbenica dodatnega protokola.

4. člen

Generalni sekretar Sveta Evrope uradno obvesti države članice Sveta Evrope, vsako državo, ki je pristopila k sporazumu, in Evropsko gospodarsko skupnost o vsakem sprejetju ali nasprotovanju po 2. členu in o datumu začetka veljavnosti tega dodatnega protokola v skladu z 2. členom.

Generalni sekretar tudi Evropsko gospodarsko skupnost uradno obvesti o vsakem aktu, uradnem obvestilu ali sporočilu, ki se nanaša na sporazum.

Sestavljen v Strasbourg 29. septembra 1982 v angleškem in francoskem jeziku in dano na voljo za sprejetje 1. januarja 1983. Besedili sta enako verodostojni in se v enem izvodu hranita v arhivu Sveta Evrope. Generalni sekretar Sveta Evrope pošlje overjene kopije vsaki državi članici Sveta Evrope, vsaki državi, ki je povabljena, da pristopi k sporazumu, in Evropski gospodarski skupnosti.

3. člen

Za izvajanje sporazuma, protokola in dodatnega protokola skrbita Ministrstvo za finance in Ministrstvo za zdravstvo.

4. člen

Ta zakon začne veljati naslednji dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe.

Št. 500-02/00-3/1
Ljubljana, dne 19. julija 2000

Predsednik
Državnega zbora
Republike Slovenije
Janez Podobnik, dr. med. l. r.

– **Obvestilo o začetku veljavnosti mednarodnih pogodb**

O B V E S T I L O
o začetku veljavnosti mednarodnih pogodb

Od 2. oktobra 1999 velja Sporazum med Vlado Republike Slovenije in Vlado Države Izrael o vzajemnem spodbujanju in zaščiti naložb, podpisani v Jeruzalemu 13. maja 1998 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 9/99 (Uradni list Republike Slovenije, št. 27/99).

Od 22. marca 2000 velja Sporazum med Republiko Slovenijo in Republiko Albanijo o vzajemnem spodbujanju in zaščiti vlaganj, podpisani na Bledu 23. oktobra 1997 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 4/00 (Uradni list Republike Slovenije, št. 19/00).

Od 5. avgusta 2000 velja Sporazum med Vlado Republike Slovenije in Vlado Francoske republike o medsebojnem pospeševanju in zaščiti naložb s protokolom, podpisani v Parizu 11. februarja 1998 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 6/99 (Uradni list Republike Slovenije, št. 22/99).

Dne 17. avgusta 2000 je začel veljati Sporazum o sodelovanju med Ministrstvom za delo, družino in socialne zadeve Republike Slovenije in Ministrstvom za delo in socialne zadeve Republike Albanije, podpisani v Ljubljani dne 12. januarja 2000 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 17/00 (Uradni list Republike Slovenije, št. 69/00).

Dne 15. septembra 2000 bo začel veljati Sporazum med Vlado Republike Slovenije in Vlado Republike Bolgarije o sodelovanju na področju pomorskega tovornega prometa, podpisani v Ljubljani dne 27. oktobra 1999 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 17/00 (Uradni list Republike Slovenije, št. 69/00).

Dne 15. septembra 2000 bo začel veljati Sporazum med Vlado Republike Slovenije in Svetom ministrov Bosne in Hercegovine o prevozu oseb in stvari v mednarodnem cestnem prometu, podpisani v Sarajevu dne 7. novembra 1999 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 17/00 (Uradni list Republike Slovenije, št. 69/00).

Dne 17. septembra 2000 bo začel veljati Sporazum med Vlado Republike Slovenije in Vlado Slovaške republike o sodelovanju in vzajemni pomoči pri naravnih in drugih nesrečah, podpisani v Ljubljani dne 27. septembra 1999 in objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije – Mednarodne pogodbe, št. 9/00 (Uradni list Republike Slovenije, št. 33/00).

Ministrstvo za zunanje zadeve
Republike Slovenije

Stran

104. Zakon o ratifikaciji Sporazuma o začasnom uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev za brezplačno izposojeno medicinsko, kirurško in laboratorijsko opremo za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje ter Dodatnega protokola k Sporazumu o začasnom uvozu s popolno oprostitvijo uvoznih dajatev brezplačno izposojene medicinske, kirurške in laboratorijske opreme za uporabo v bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih za diagnostiko ali zdravljenje (MSZUO)	953
105. Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za določanje krvnih skupin (MESIRK)	958
106. Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi reagentov za tipizacijo tkiv (MESIRT)	984
107. Zakon o ratifikaciji Evropskega sporazuma o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora, Protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora ter Dodatnega protokola k Evropskemu sporazumu o izmenjavi zdravilnih učinkovin človeškega izvora (MESZUC)	996
– Obvestilo o začetku veljavnosti mednarodnih pogodb	1052

ISSN 1318-0932



Izdajatelj Služba Vlade RS za zakonodajo – Za izdajatelja dr. Tone Jerovšek –
Založnik Uradni list RS, d.o.o. – Direktor Marko Polutnik – Urednica Marija
Petrovič-Kurt – Priprava Uradni list RS, d.o.o., Tisk Tiskarna SET, d.o.o., Vevče
– Internet <http://www.uradni-list.si> – e-pošta: info@uradni-list.si

9 771318 093015